

**Veränderungen der Haemodynamik unter dem
Einfluß der Beta-Sympathikolyse bei zwei ver-
schiedenen Substanzen unterschiedlichen pharma-
kokinetischen Prinzips**

von

Wolfgang Holtmann

aus

Lauf a. d. Pegnitz

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548611_0074

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. C. Korth

**Veränderungen der Haemodynamik unter dem
Einfluß der Beta-Sympathikolyse bei zwei ver-
schiedenen Substanzen unterschiedlichen pharma-
kokinetischen Prinzips**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



vorgelegt
von
Wolfgang Holtmann
aus
Lauf a. d. Pegnitz

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. G. Koch
Referent: Priv. Doz. Dr. E. Lang
Koreferent: Professor Dr. C. Korth

Tag der mündlichen Prüfung: 8. 2. 1972

Meiner Mutter

Herrn Prof.,Dr.,C. Korth sage ich herzlichen Dank für die Möglichkeit an der Medizinischen Poliklinik meine Untersuchungen durchführen zu können.

Mein großer Dank gilt Herrn Priv.,Doz. Dr.,E. Lang, der bei der Gestaltung und Ausführung der Arbeit wertvolle Unterstützung gewährte.

Inhaltsverzeichnis

A) Einleitung	Seite	1
Begriffsbestimmung	Seite	2
Patientengut	Seite	4
 B) Methodik	Seite	5
1) Untersuchungsgang	Seite	5
2) Meßmethode		6
3) Statistische Prüfmethode		7
 C) Ergebnisse		8
1) Verhalten der Haemodynamik bei peroraler Verabreichung von Pindolol und Propranolol		8
2) Verhalten der Haemodynamik nach i.v. Applikation von Pindolol und Propranolol		10
3) Verhalten der Haemodynamik nach Beta-Rezeptoren-Blockade bei Gesunden und Herzkranken		12
 D) Diskussion		15
 E) Zusammenfassung		27
 F) Literaturangaben		29
 Anhang (Tabellen)		34
Lebenslauf		35

A) Einleitung

Die Beta-Sympathikolyse gilt als ein neues erfolgversprechendes Prinzip in der Therapie der Koronarinsuffizienz, der hypertonen Regulationsstörungen und der Herzrhythmusstörungen. Nach der Einführung des klassischen Beta-Rezeptorenblockers Propranolol wurde eine Anzahl weiterer Beta-Sympathikolytika synthetisiert. Allen gemeinsam ist die negativ-inotrope Wirkung dieser Substanzen. Sie regte die Forschung an, nach Verbindungen mit abgeschwächter kardiodepressiver Eigenwirkung zu suchen. Dabei stellte sich heraus, daß für verschiedene Substanzengruppen differenzierte Angriffspunkte existieren. Nach FLECKENSTEIN (7, 8, 9) kann man sagen, daß die einen Stoffe zu einer spezifischen und selektiven Beta-Blockade fähig sind, so Pindolol, während alle anderen Blocker, so Propranolol, zusätzliche Hemmeffekte in der Myokardfaser besitzen, die mit einer Ca^{++} -Ionen γ antagonistischen Wirkung erklärt werden.

Es ist daher Absicht dieser Arbeit unter gleichen Versuchsbedingungen je eine Substanz der beiden Gruppen hinsichtlich ihrer unterschiedlichen Pharmakokinetik zu prüfen und zu untersuchen, ob sie in ihrem inotropen Verhalten Unterschiede aufweisen, die vor allem für die Anwendung dieser Substanzen beim Herzkranken von Bedeutung sein könnten.

Begriffsbestimmung

Die therapeutischen Ansatzpunkte bei den ischämischen Herzerkrankungen sind die Verbesserung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, der Schutz vor zu starken sympathikomimetischen Reizen und die Erhaltung der Kontraktilität. Die Koronardurchblutung, die die O_2 -Versorgung des Myokards gewährleistet, ist eine Funktion des Druckgefälles und des Widerstandes im Koronarsystem nach der Formel (3,6):

$$V_{cor} = \frac{\Delta P}{R} = \frac{P_{ao-dia} - P_v (-P_{clos})}{R_{vasal} + R_{myoc.}}$$

Bei Hypoxie und bei Koronarsklerose liegt bereits eine maximale Gefäßdilatation vor, so daß R_{vasal} kaum zu ändern ist. Da der intramyokardiale Druck, der systolisch höher als der arterielle Koronargefäßdruck ist, nur einen Einstrom von 20 % in der Systole ermöglicht, wird der enddiastolische Druck ($R_{myoc.}$) entscheidend. So findet die Anfallsentstehung durch körperliche Belastung bei Angina pectoris teilweise ihre Erklärung in dem Anstieg des enddiastolischen Druckes und der durch Koronarsklerose eingeschränkten Koronarreserve. Die koronarwirksame Diastolendauer kann durch verzögerte Kontraktion und Erschlaffung sowie Frequenzsteigerung verkürzt werden. Der verminderte aortale Druck bei Aortenvitien führt zur Reduktion des koronaren Perfusionsdruckes.

An der Regulation des myokardialen Sauerstoffverbrauches sind also folgende haemodynamische Faktoren beteiligt (nach KREBS -18-): Druckarbeit, Herzfrequenz, enddiastolischer Druck, Koronarfluß und die Kontraktionsgeschwindigkeit; wobei letztere die beste Korrelation zum Sauerstoffverbrauch besitzt. Die Möglichkeit diese Faktoren durch Beta-Rezeptoren-Blockade zu beeinflussen, wird in vielen Publikationen ausführlich beschrieben (5,10,26,27,35).

Die verschiedenen "Beta-Rezeptoren-Antagonisten", die die Theorie von AHLQUIST (1) über die differenzierten adrenergen Angriffspunkte stützen, erreichen die gewünschten Wirkungen mit unterschiedlicher Qualität. Die Myokarddepression und die konstringierende Wirkung auf die Bronchialmuskulatur lassen sie auch zu gefährlichen Pharmaka werden. Für die Praxis ist daher eine Unterscheidung der Wirksamkeit in β_1 -oder β_2 -Rezeptoren nötig.

Für die meisten Beta-Adrenolytika ist die haptophore Isopropylamino-gruppe charakteristisch, die sie mit Isoproterenol und Orciprenalin gemeinsam haben. Naphthalin ist die pharmakophore Gruppe bei Propranolol ^{x)}, der Indolring bei Pindolol ^{xx)}.

Den Wirkungsmechanismus der Beta-Rezeptoren-Blockade beschreibt FLECKENSTEIN (7,8,9), wobei er ausführlich auf die Angriffspunkte der Beta-Adrenolyse an der Myokardfaser eingeht. Der von HONIG 1967 postulierte "ko-katalytische" Einfluß von Adrenalin auf die Ca^{++} -Ionenwirkung und seine Hemmung durch Beta-Sympathikolytika an der Myofibrillen-ATP-ase hat die Kenntnis der Pathophysiologie der Koronar- und Herzinsuffizienz erweitert. HOCHREIN und Mitarbeiter(12) untersuchten in tierexperimentellen Arbeiten über die Elektrolytmuster bei Herzerkrankungen den Einfluß der Kalium-Ionen auf Kontraktilität und Sauerstoffverbrauch des Myokards. Eine Hemmung des vermehrten K^+ -Ionenaustritts, wie er für die insuffiziente Herzmuskulatur typisch ist, bietet sich als weiteres Prinzip an, Kontraktionskraft ohne begleitenden Sauerstoffmehrverbrauch zu erhalten.

^{x)} Propranolol ist chemisch: 1-Isopropylamino-3-(1-naphthyl-oxy)-propan-2-ol

^{xx)} Pindolol (LB 46) ist chemisch: 1-(Indol-4-yl-oxy)-3-isopropylaminopropan-2-ol

Im Gegensatz zu Propranolol und anderen Beta-Blockern dieser Wirkungs-
klasse, deren Angriffspunkte im Ca^{++} -Ionen-Antagonismus neben bisher unbe-
kannten Hemmeffekten zu suchen sind (9), scheint bei Pindolol kein Ca^{++} -
Ionen-Antagonismus zu bestehen. Die in ausführlichen Tierversuchen gefundene
schwach sympathikomimetische Eigenwirkung (29) bei Stoffwechselunter-
suchungen (so unter anderem eine Blutzucker Vermehrung bei Ratten) läßt
neben der sympathikolytischen Komponente an eine minimale noradrenalin-
ähnliche Wirkung denken. So fanden REGAN et al. (34) und KREBS (18),
daß geringe Noradrenalin Dosen ($0,05 \mu\text{g/kg/min}$) den Kaliumverlust aus
dem ischämischen Myokard bremsen, während gleichzeitig die Kontraktilität
ohne myokardialen Sauerstoffmehrerbrauch zunimmt.

Diese Ergebnisse müssen in Hinblick auf die Analytik der unterschiedlichen
Wirkung von Propranolol und Pindolol auf die Herzdynamik diskutiert werden.

Patientengut

Die Untersuchungen wurden in der Medizinischen Poliklinik der Universität
Erlangen an insgesamt 18 Personen durchgeführt. Davon waren sechs herz-
gesunde männliche Studenten ($\bar{x}_1 = 24,6$ Jahre), sechs weibliche Patienten
($\bar{x}_2 = 44$ Jahre), die an einer bzw. zwei der folgenden Krankheiten:
Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperthyreose und Angina pectoris leiden,
und sechs geriatrische Patienten (5 weibliche, 1 männlicher) mit einem
Durchschnittsalter von 74 Jahren ($\bar{x}_3 = 74$). Sie litten an Koronarinsuffizienz
und Hypertonie mit systolischen Werten bis zu 210 mmHg und diastolischen
bis 110 mmHg.

B) Methodik

1) Untersuchungsgang

Während einer Voruntersuchung an den sechs älteren Patienten wird Propranolol bzw. Pindolol peroral gegeben; bis auf die Herzglykoside werden alle Antihypertensiva und andere kreislaufwirksame Medikamente abgesetzt. Die Dosierung beträgt bei Propranolol 80-160 mg/die, bei Pindolol 7,5 mg/die. Im ersten Behandlungsintervall erhalten die Patienten den einen Beta-Blocker, im zweiten Intervall nach der Pause das andere Beta-Sympathikolytikum, wobei die sympathikolytischen Äquivalenzdosen berücksichtigt werden (LANG? HAAS und HECK -23-).

Die vergleichenden Untersuchungen der Haemodynamik erfolgen:

- a) vor Behandlungsbeginn
- b) nach 8-14-tägigem Behandlungsintervall
- c) dann nach 3-tägiger Therapiepause
- d) schließlich nach weiterer 8-14-tägiger Behandlung.

Der Untersuchung nach peroraler Gabe der Beta-Rezeptoren-Blocker folgt der akute Versuch durch intravenöse Applikation von Propranolol und Pindolol an den zwei Vergleichskollektiven ($\bar{x}_1 = 24,6 \text{ J.}$ und $\bar{x}_2 = 44 \text{ J.}$). Nach der Messung der Ruhewerte der Herzdynamik am liegenden Patienten wird während 45 Minuten Orciprenalin 0,022 mg/Min. infundiert. 7, 14 und 21 Minuten nach Infusionsbeginn wird die Haemodynamik gemessen. Zwischen der 21. und 28. Minute erhalten je 3 Studenten bzw. 3 Patientinnen 5 mg Propranolol i.v. und je weitere 3 Studenten bzw. 3 Patientinnen 0,5 mg Pindolol i.v. verabreicht. Vier weitere Messungen in der 28, 35, 42. und 49 Minute schließen sich an (Abb.1):

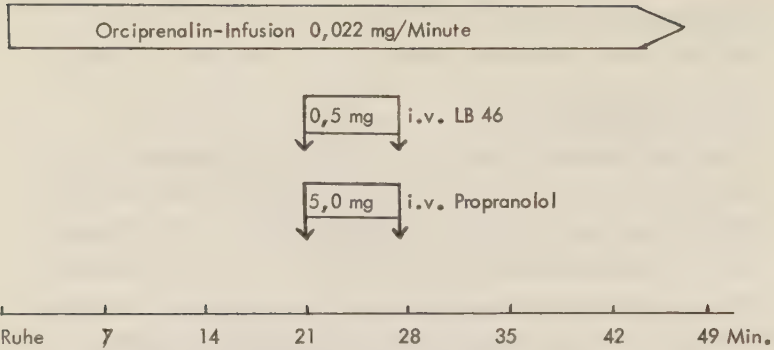


Abb.1: Schematische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Substanzengabe

2) Meßmethode

Mittels eines Sechsfachschreiber (Multiscriptor 9400/6, Firma Hellige) werden das Elektrokardiogramm (Standardableitung II), eine Carotis- und eine Femoralispulskurve und der Herzschall ($m_1 = 70 \text{ Hz}$, $m_2 = 140 \text{ Hz}$) registriert. Dabei wird jeweils der Blutdruck nach RIVA-ROCCI gemessen. Die Werte aus den erhaltenen Kurven ermittelt man nach der von BLUMBERGER, HOLLDACK und BRÖMSER und RANKE (4) angegebenen Methode. Aus je zehn Herzaktionen (LANG -20-) bestimmt man folgende Parameter:

- Diastolendauer D
- Austreibungszeit S
- Anspannungszeit A
- Umformungszeit UZ
- Druckanstiegszeit DAZ
- Quotient S/A
- Pulsperiodendauer T
- Pulsfrequenz F

frequenzbezogene Austreibungszeit S_{rel}
 Druckanstiegsgeschwindigkeit pd/DAZ
 Schlagvolumen V_s
 Minutenvolumen V_m
 Kontraktionsgeschwindigkeit V_s/S
 peripherer Gesamtwiderstand R^l
 arterieller Mitteldruck P_m (16).

3) Statistische Prüfmethode

Nach den bekannten statistischen Methoden (28) werden Mittelwerte, Standardabweichung und Varianz berechnet. Die Signifikanzberechnung wird nach dem von STUDENT beschriebenen Test durchgeführt, in dem jeweils die Mittelwerte bei sechs Gesunden und bei sechs Herzkranken nach Beta-Blockade einerseits und andererseits bei je sechs Personen mit Pindolol- bzw. Propranololgabe verglichen werden.

C) Ergebnisse

1) Verhalten der Haemodynamik bei peroraler Verabreichung von Pindolol und Propranolol

Bei der peroralen Applikation der Beta-Blocker bei sechs Patienten mit ausgeprägter Hypertonie und Angina pectoris fällt die Herzfrequenz unter Propranolol von durchschnittlich 66,5 Schlägen pro Minute auf 60,5 ab. Unter Pindolol beträgt der prozentuale Abfall die Hälfte des Propranololabfalls (Tab. 1 und Tab. 12-17 im Anhang).

Während sich der systolische Blutdruck unter Propranolol sogar leicht, jedoch statistisch nicht signifikant, erhöht – unter Pindolol fällt er um durchschnittlich 4,4 % – bewirken beide Substanzen eine Senkung des diastolischen Druckes, die jedoch unter Pindolol ausgeprägter erscheint.

Die deutliche Zunahme der Diastolendauer durch Propranolol bestätigt die stark negativ-chronotrope Wirkung; Pindolol erhöht die Diastole nur um 1 %, wobei aber bei Beobachtung der Einzelfälle Zu- und Abnahmen zu sehen sind.

Eine geringe Verlängerung der Umformungszeit sieht man bei beiden Pharmaka; die Verlängerung von Druckanstiegs- und Spannungszeit, als dem Teil der systolischen Vorbereitungsphase, ist unter Propranolol deutlich größer.

Die Austreibungszeiten nehmen gering zu, wobei die frequenzbezogene Austreibungszeit unter dem Einfluß von Pindolol um 4,5 % zunimmt, unter Propranolol um 0,5 % abnimmt; zusammen mit der deutlich geringeren

Abnahme des haemodynamischen Quotienten (Austreibungszeit/Anspannungszeit) unter Pindolol (1,5 %) – dagegen unter Propranolol mit einer Abnahme um 9 % – sind dies Hinweise für unterschiedliche kardiodepressive Wirkungen.

Während Schlag- und Minutenvolumen unter Pindolol nahezu gleich bleiben, werden diese Parameter durch Propranolol um durchschnittlich 30 % bzw. 23,5 % vermindert.

Auffallend ist die deutliche Abnahme des peripheren Widerstandes bei Pindolol-Applikation, wogegen unter Propranolol eine größere Zunahme (21,5 %) zu finden ist.

Sowohl Druckanstiegsgeschwindigkeit als auch Kontraktionsgeschwindigkeit nehmen unter Propranolol ausgeprägt ab, während letztere durch Pindolol sogar eine 5,8 %ige Zunahme zeigt.

Mittelwerte der Herz- und Kreislaufdynamik unter
dem Einfluß von Propranolol und LB 46 bei 6 Patienten
mit Angina pectoris und Hypertonie (perorale Applikation)

Tabelle 1

Parameter		Vorher	Nachher	Diff. (abs.)	Diff. (%)
Frequenz/Min F	Propranolol	66,5	60,5	-6,0	-9,0
	LB 46	67,5	64,3	-3,2	-4,6
Systolischer	Propranolol	170,8	177,5	+6,7	+3,8
Blutdruck	LB 46	170,0	163,3	-6,7	-4,4
Diastolischer	Propranolol	86,6	83,3	-3,3	-3,8
Blutdruck	LB 46	87,5	82,5	-5,0	-5,8
Diastole D	Propranolol	516,6	597,6	+81,0	+15,0
	LB 46	495,1	500,0	+4,9	+1,0
Umformungszeit UZ	Propranolol	76,0	81,5	+5,5	+7,0
	LB 46	80,0	84,5	+3,7	+5,0
Druckanstiegszeit	Propranolol	31,0	37,8	+6,8	+22,0
DAZ	LB 46	28,3	31,3	+3,0	+10,8
Anspannungszeit	Propranolol	107,0	119,3	+12,3	+11,2
A	LB 46	110,6	115,8	+5,2	+4,0
Austreibungszeit	Propranolol	319,0	327,0	+8,0	+2,5
S	LB 46	313,6	328,5	+14,9	+4,5
Relatives S in %	Propranolol	109,5	108,8	-0,7	-0,5
	LB 46	108,1	113,6	+5,5	+4,5
Quotient S/A	Propranolol	3,0	2,74	-0,26	-9,0
	LB 46	2,91	2,87	-0,04	-1,5
Schlagvolumen V _s	Propranolol	115,6	80,6	-35,0	-30,0
	LB 46	101,6	114,8	+13,2	+13,0
Minutenvolumen V _m	Propranolol	7,78	5,95	-1,83	-23,5
	LB 46	7,0	7,46	+0,46	+6,2
Peripherer	Propranolol	1562,0	1928,0	+466,0	+21,5
Gesamtwiderstand R ^t	LB 46	2000,0	1736,0	-264,0	-13,5
Druckanstiegs-	Propranolol	3041,0	2498,0	-543,0	-18,0
geschwindigkeit	LB 46	3248,0	2838,0	-410,0	-12,8
Kontraktions-	Propranolol	364,0	303,0	-61,0	-16,5
geschwindigkeit	LB 46	324,0	349,0	+25,0	+5,8

2) Verhalten der Haemodynamik nach i.v. Applikation von Pindolol und Propranolol

Durch Orciprenalin-Infusion kann eine belastungsähnliche Situation geschaffen werden. Die Ergebnisse der haemodynamischen Untersuchungen unter Orciprenalin zeigen das gleiche Verhalten wie sie unter körperlicher Belastung von LANG und BRAMMER (21) sowie von LANG und KRAUSS (22) gefunden wurden (Tab. 2, 3-5, Abb. 2-17 und Anhang Tab. 18-44):

Die herzdynamischen Zeitwerte Diastolendauer, Anspannungs-, Druckanstiegs-, Umformungs- und Austreibungszeit weisen eine deutliche abnehmende Tendenz auf, wobei der stärkste Abfall entsprechend den Befunden von LANG und BRAMMER am Anfang der Orciprenalin-Infusion zu sehen ist. Ebenso nimmt die Druckanstiegszeit sichtbar mehr ab (42 %) als die Umformungszeit (18,5 %).

Der Quotient S/A und die Herzfrequenz erhöhen sich.

Die Ergebnisse der Blockierung des Orciprenalin-Einflusses durch Pindolol und Propranolol werden unter zwei Gesichtspunkten betrachtet.

Einmal interessiert wie sich die Parameter unter Beta-Blockade im Vergleich zur Ausgangslage verändern (Tab. 2), zum anderen soll die maximale sympathomimetische Stimulation der zeitlichen Herz- und Kreislaufwerte mit den Maximal- bzw. Minimalwerten des Pindolol bzw. Propranolol-Einflusses verglichen werden (Tab. 6 und 7).

Die Abweichungen von der Ausgangslage sind unter Pindolol bis auf die Parameter diastolischer Blutdruck, Umformungszeit und Quotient S/A stets geringer als unter Propranolol. Schlagvolumen, Minutenvolumen und Kontrak-

tionsgeschwindigkeit steigen unter Pindolol-Einfluß sogar an, während sie durch Propranololgabe deutlich abfallen. Die Druckanstiegsgeschwindigkeit wird von beiden Mitteln fast gleichstark gesenkt, die frequenzbezogene Austreibungszeit erhöht sich unter Propranolol mehr. Der Anstieg von Druckanstiegs-, Anspannungs- und Austreibungszeit wird unter Propranolol ausgeprägter als unter Pindolol gefunden; ebenso fallen die durchschnittlichen Werte der Herzfrequenz und des systolischen Blutdrucks durch Propranolol stärker ab. Der periphere Widerstand fällt um 13 % bei Pindolol, unter Propranolol steigt er um 20 %.

Die Wirkungen von Pindolol und Propranolol auf die maximale Orciprenalin-Stimulation bestätigen diese Ergebnisse. Bis auf Umformungszeit, Diastole und Schlagvolumen, die gleichstark geändert werden, erfahren alle anderen Herz- und Kreislaufparameter eine ausgeprägtere Erhöhung oder Senkung durch Propranolol als durch Pindolol.

Durch Propranolol werden Anspannungszeit um 10 %, Druckanstiegszeit um 13 % und Austreibungszeit um 17 % über die durch Pindolol erreichte Verlängerung erhöht. Herzfrequenz und Minutenvolumen nehmen unter Propranolol um 8,1 % bzw. 5,5 % mehr ab; ebenso erhöhen sich der periphere Widerstand und der diastolische Blutdruck um 46 % bzw. 18 % mehr unter Propranolol als unter Pindolol.

Unter dem Propranolol-Einfluß werden der systolische Blutdruck um 3 %, die Druckanstiegsgeschwindigkeit um 4 % und die Kontraktilität um 5,8 % mehr gesenkt als durch Pindolol. Die unter dem Einfluß von Orciprenalin gemessene Austreibungszeit nimmt durch Pindolol um durchschnittlich 10,6 %, durch Propranolol um 14,5 % zu.

Verhalten der herzdynamischen Mittelwerte
unter dem Einfluß von LB 46 und Propranolol (Angaben in %)

	LB 46	Propranolol
Frequenz	-6,5	-8,8
Systolischer Blutdruck	-1,5	-7,0
Diastolischer Blutdruck	-5,8	-1,5
Diastole	+5,0	+14,0
Umformungszeit	+2,7	+1,3
Druckanstiegszeit	+5,8	+14,0
Anspannungszeit	+0,7	+7,0
Austreibungszeit	+3,5	+7,2
Relatives S in %	+3,4	+6,2
Quotient S/A	+3,8	+0,0
Schlagvolumen	+16,5	-16,8
Minutenvolumen	+12,0	-23,5
Peripherer Gesamtwiderstand	-13,0	+20,0
Druckanstiegs- geschwindigkeit	-17,2	-20,5
Kontraktions- geschwindigkeit	+13,5	-14,5

Tabelle 2

Mittelwerte der verschiedenen herz- und kreislaufdynamischen Parameter unter dem Einfluß von LB 46 und Propranolol

		Orciprenalin				zusätzlich beta-Rezeptoren-Blocker			
Anspannungszeit	LB 46	71	141	211	281	351	421	491	
	1 - 6	130	102	96	96	120	126	131	129
Druckanstiegszeit	Propranolol	132	99	97	96	125	131	141	135
	1 - 6	53	32	33	31	49	56	53	55
Umformungszeit	Propranolol	58	37	35	34	55	58	66	61
	1 - 6	77	72	64	64	71	74	79	74
Austreibungszeit	Propranolol	75	62	61	62	71	76	75	76
	1 - 6	252	226	206	209	253	261	258	258
Diastolendauer	Propranolol	241	207	191	180	250	258	255	252
	1 - 6	443	359	311	247	426	456	449 ⁺	465
	Propranolol	432	333	287	259	432	475	492 ⁺	475
	7 - 12								

⁺ = Signifikant auf dem 5 % Niveau
⁺⁺ = Signifikant auf dem 1 % Niveau

Tabelle 3

Mittelwerte der verschiedenen herz- und kreislaufdynamischen Parameter unter dem Einfluß von LB 46 und Propranolol

		Orciprenalin				zusätzlich beta-Rezeptoren-Blocker			
		Ruhe	7'	14'	21'	28'	35'	42'	49'
Herzfrequenz	LB 46 1 - 6	76	92	100	101	76	72	72	71
	Propranolol 7 - 12	78	97	109	114	79	73	71	73
Schlagvolumen	LB 46 1 - 6	65	100	104	122	101	90 ⁺	79	76
	Propranolol 7 - 12	77	97	97	101	87	67 ⁺	64	67
Herzzeitvolumen	LB 46 1 - 6	4,87	8,58	9,81	12,1	6,35	6,31	5,7	5,46
	Propranolol 7 - 12	5,9	9,5	10,3	11,4	6,7	4,9	4,5	5,0
Arterieller Mitteldruck	LB 46 1 - 6	105	99	103	100	104	100	100	101
	Propranolol 7 - 12	113	107	106	104	105	105	107	105
Peripherer Widerstand	LB 46 1 - 6	1826	945	923	760	1526	1392 ⁺⁺	1479 ⁺	1592
	Propranolol 7 - 12	1692	940	875	837	1473	1823 ⁺⁺	2135 ⁺	1850

⁺ = Signifikant auf dem 5 % Niveau

⁺⁺ = Signifikant auf dem 1 % Niveau

Tabelle 4

Mittelwerte der verschiedenen herz- und kreislaufdynamischen
Parameter unter dem Einfluß von LB 46 und Propranolol

		Orciprenalin				zusätzlich beta-Rezeptoren-Blocker			
		Ruhe	7'	14'	21'	28'	35'	42'	49'
RR systolisch	LB 46 1 – 6	129	121	129	147	135	128	127	130
	Propranolol 7 – 12	144	153	157	160	138	134	135	134
RR diastolisch	LB 46 1 – 6	87	69	70	65	81	78	81	82
	Propranolol 7 – 12	89	72	68	61	78	84	84	88
Druckanstiegsge- schwindigkeit	LB 46 1 – 6	1870	2322	2285	2280	1808	1550	1580	1558
	Propranolol 7 – 12	1745	2218	2242	2178	1620	1547	1395	1568
Kontraktionsge- schwindigkeit	LB 46 1 – 6	259	433	488	571	331	337 ⁺	304	293
	Propranolol 7 – 12	312	466	506	556	347	281 ⁺	253	269
Frequenzbezogene Austreibungszeit	LB 46 1 – 6	90	88	83	83	90	92	90	90
	Propranolol 7 – 12	87	86	83	81	92	93	90	90

⁺ = Signifikant auf dem 5 % Niveau

⁺⁺ = Signifikant auf dem 1 % Niveau

Minimal- bzw. Maximalwerte
unter Orciprenalin und Beta-Blockade
(in %)

		A	DAZ	UZ	S	D	F	V _s	V _m	R	RR _s	RR _d	pd/DAZ	V _s /S	S _{rel}
	No.	msec	msec	msec	msec	msec	min ⁻¹	ml	l/min	dynsec/cm ⁺⁵	mmHg	mmHg	mmHg/sec	ml/sec	%
LB 46	Np 1	44	139	26	42	88	-38	-43	-53,5	162	-11	33	-47	-52	11
	Np 2	49	135	21	40	95	-35	-37	-58,5	147	-20	33	-47	-50	19
	Np 3	49	85	40	22	56	-31	-64	-74,0	300	-14	70	-17	-70	6
	P 4	44	187	36	43	53	-30	-12	-29,0	39	-13	12	-63	-27	29
	P 5	34	78	7	41	51	-26	-43	-58,0	145	-12	25	-30	-48	5
	P 6	38	76	36	52	145	-48	-11	-50,0	72	-22	5	-48	-41	5
Propranolol	Np 7	33	39	29	24	74	-34	-31	-47,0	92	-13	18	-25	-41	15
	Np 8	56	117	40	43	132	-49	-57	-75,0	313	-25	60	-46	-65	12
	Np 9	60	121	22	36	81	-38	-69	-79,0	415	-23	80	-26	-75	19
	P 10	74	289	29	52	98	-40	-35	-61,0	141	-20	25	-72	-53	15
	P 11	34	105	23	51	78	-37	-36	-45,0	68	-32	19	-48	-43	12
	P 12	44	47	54	36	65	-34	-38	-59,0	148	-17	42	-9	-55	12

Tabelle 6

Mittelwerte der Minimal- bzw. Maximalwerte
unter Orciprenalin und Beta-Blockade
(in %)

	A	DAZ	UZ	S	D	F	V _s	V _m	R	RR _s	RR _d	pd/DAZ	V _s /s	S _{rel}
	msec	msec	msec	msec	msec	min ⁻¹	ml	l/min	dynsec/cm ⁻⁵	mmHg	mmHg	mmHg/sec	ml/sec	%
LB 46 No. 1 - 6	36,5	81	23	26	88	-29,5	-37,6	-55	109	-13,5	26	-33	-48,7	10,6
Propranolol No. 7 - 12	46,5	94	24	43	90	-37,6	-36,6	-60,5	155	-16,5	44	-37	-54,5	14,5

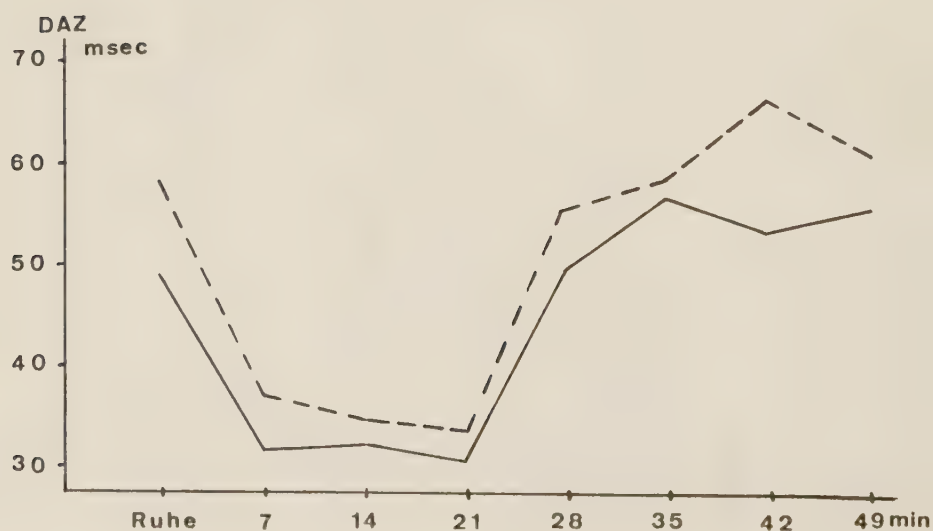
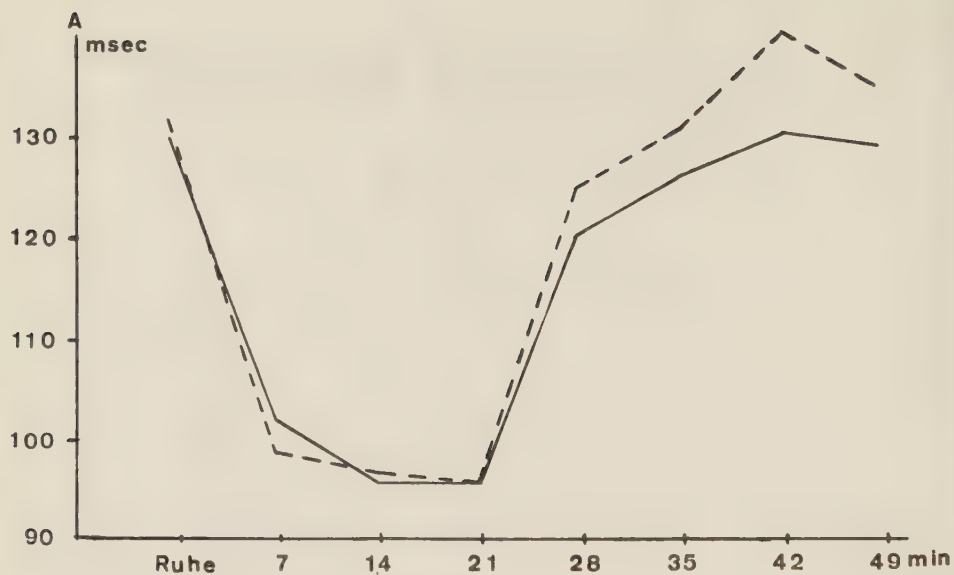
Tabelle 7

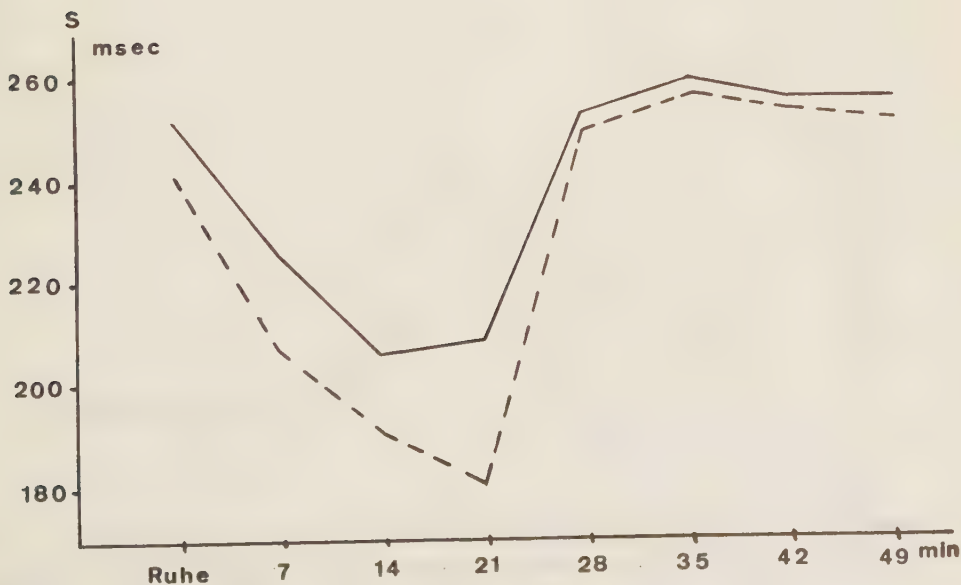
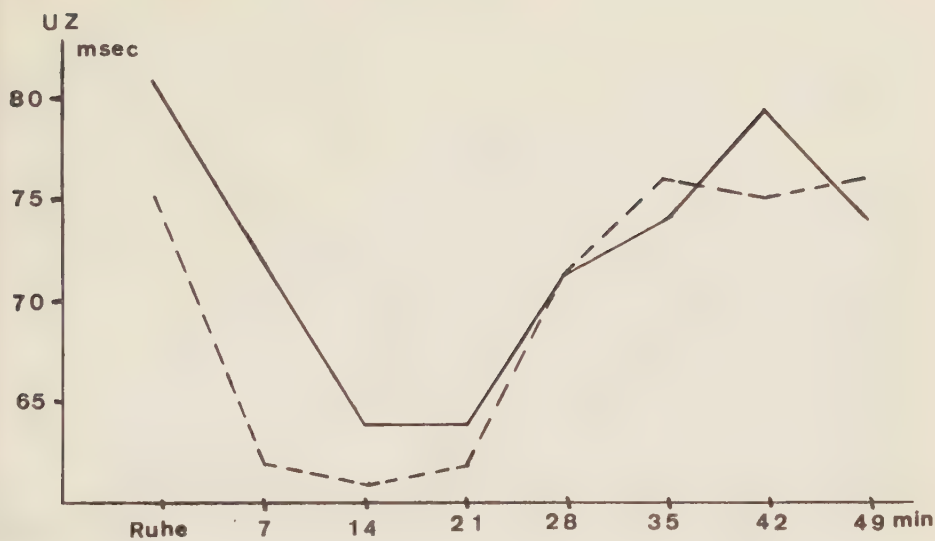
Abb. 2 - 17:

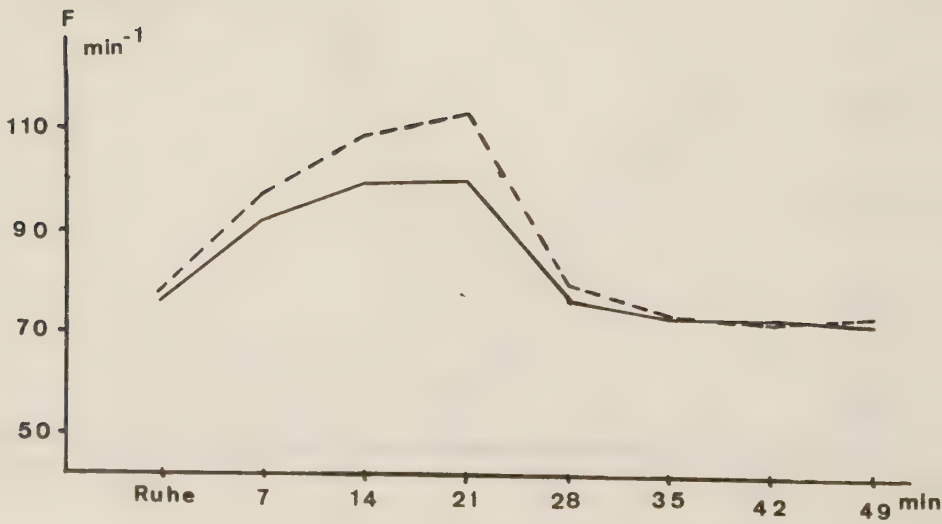
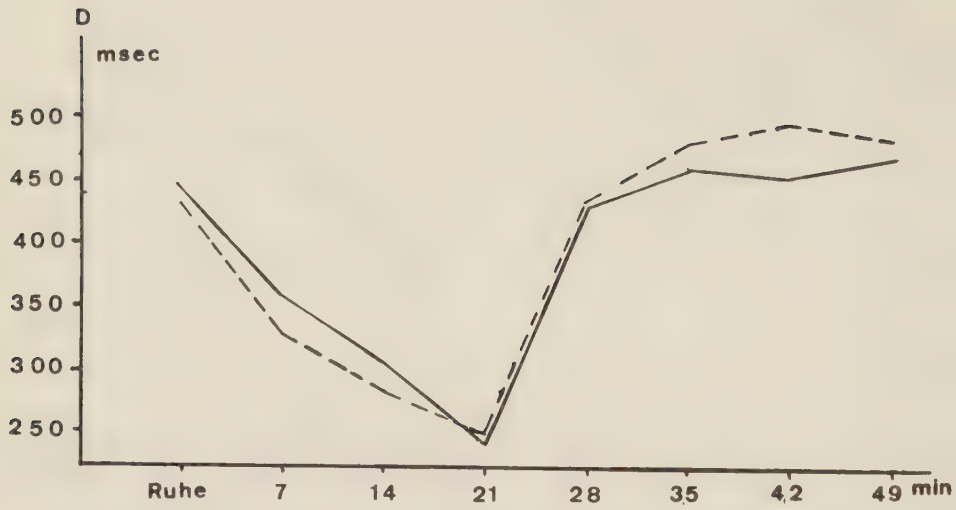
Zeichnungen der Mittelwerte der einzelnen Parameter unter Orciprenalin-Infusion nach LB 46 und Propranolol. Die β -Blocker wurden zwischen 21. und 28. Minute i.v. gegeben.

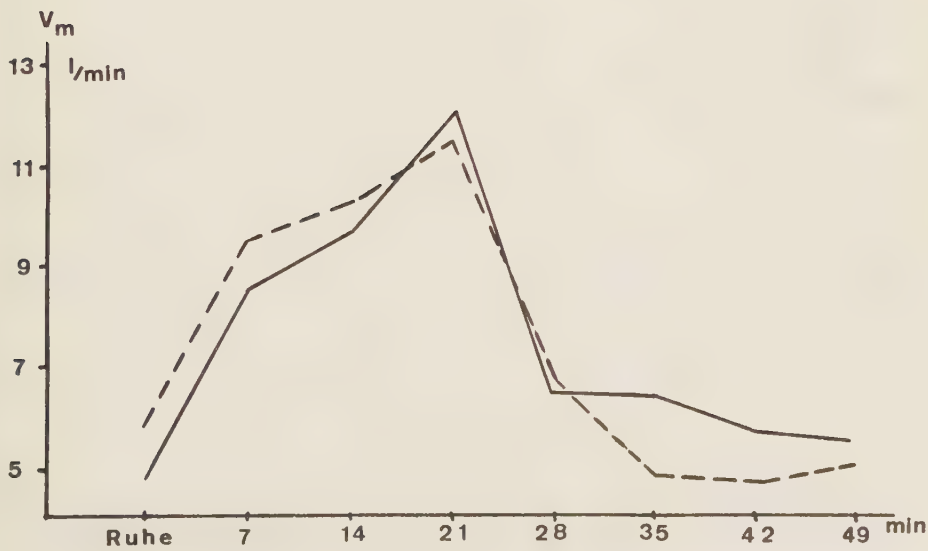
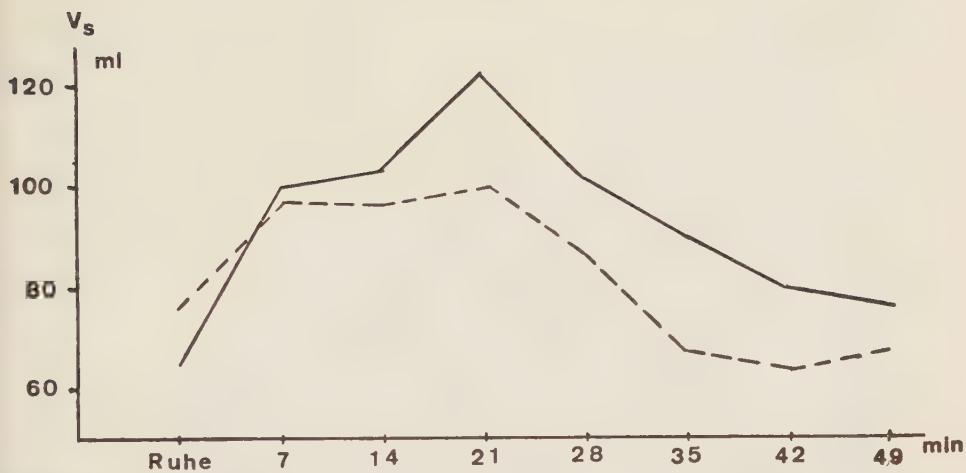
Abkürzungen der Parameter siehe Seite 6/7.

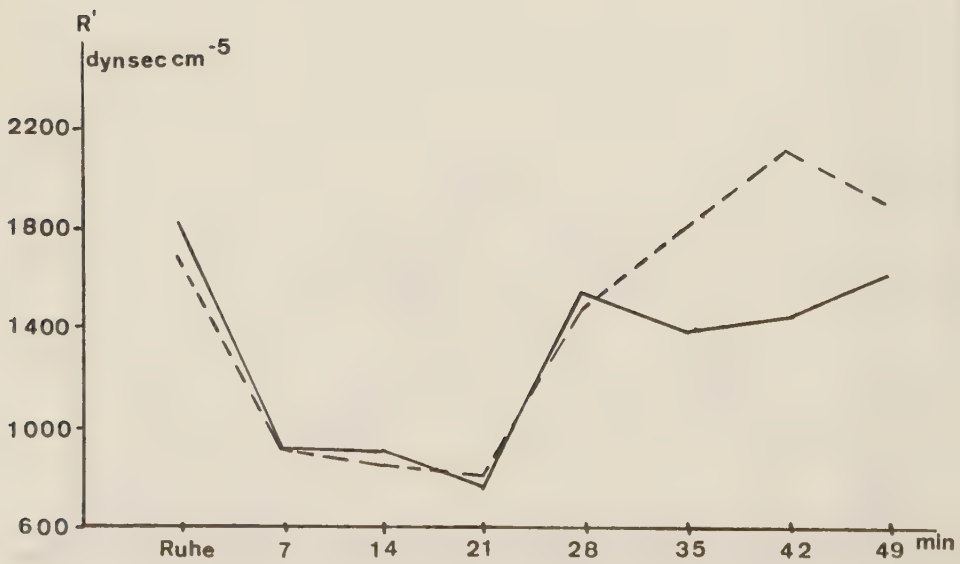
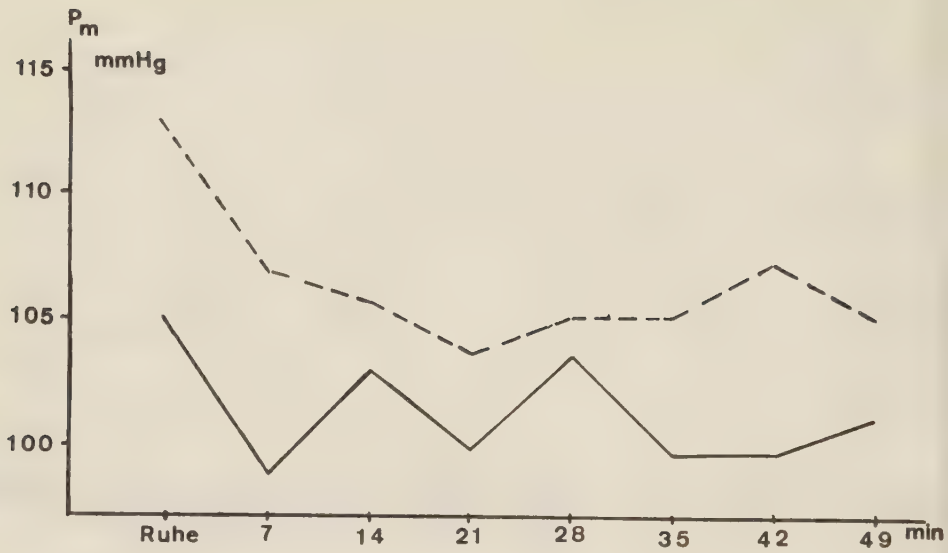
(LB 46 _____ / Propranolol _____)

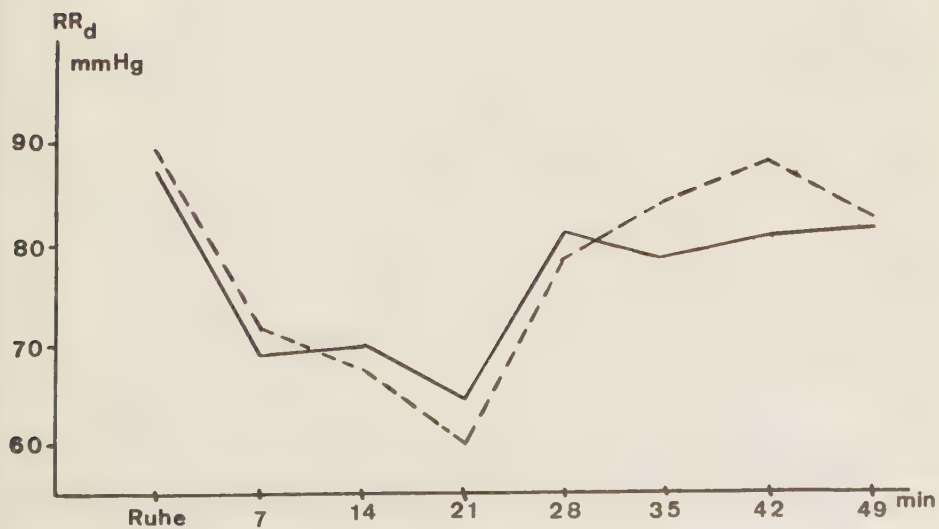
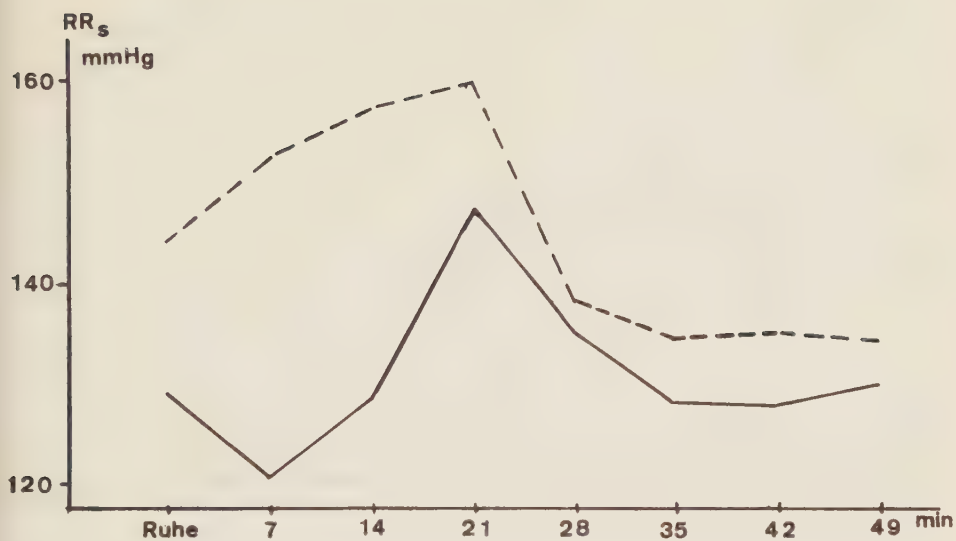


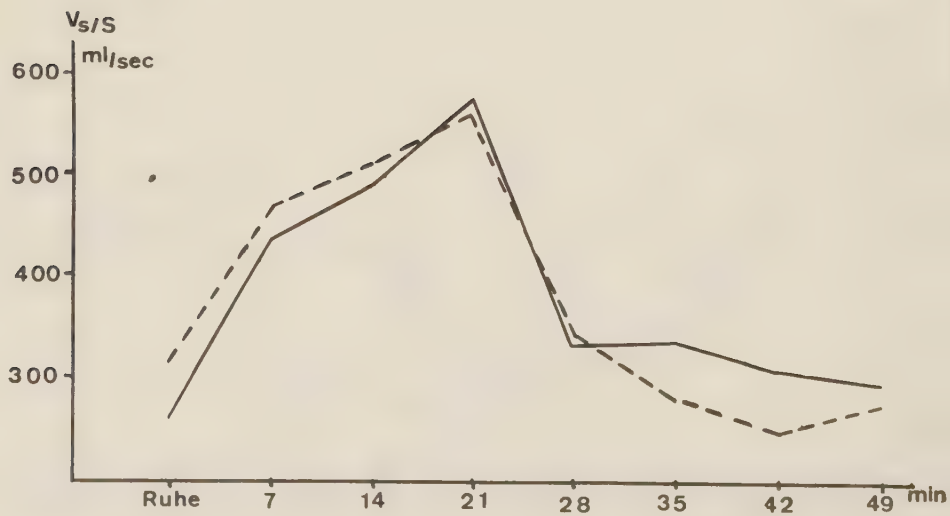
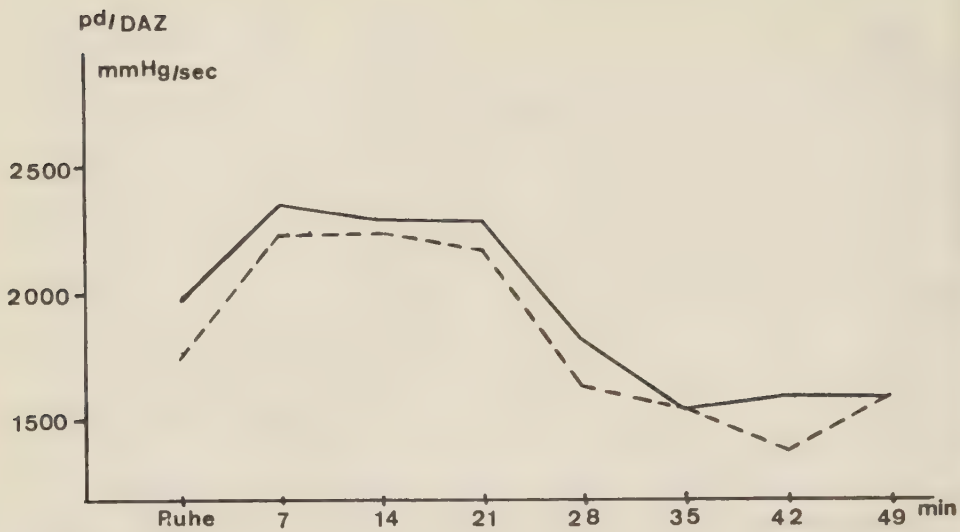


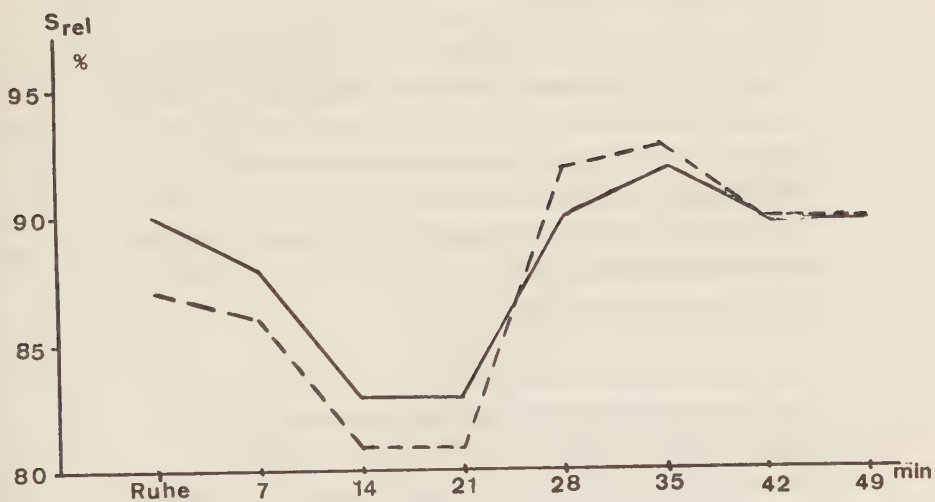












3) Verhalten der Haemodynamik nach Beta-Rezeptoren-Blockade bei Gesunden und Herzkranken

Trennt man die Untersuchten in Herzgesunde und in herzkranken Patienten, so ändern sich die Ergebnisse der Orciprenalin-Beeinflussung. Der Quotient S/A steigt bei den Herzgesunden um 10 % an, während er sich bei den Patienten nicht verändert. Der Herzfrequenzanstieg ist mit 49 % bei den Gesunden ausgeprägter als der von 32 % bei den Herzkranken. Druckanstiegs-, Anspannungs- und Diastolenzeit erniedrigen sich bei den Normalpersonen wesentlich mehr als bei den Patienten. Umformungs- und Austreibungszeit nehmen gleichstark ab.

Die Tendenz der haemodynamischen Werte ist jedoch die gleiche wie bei LANG und Mitarbeitern (21,22), ebenso die geringere Abnahme der Umformungszeit im Vergleich zur Abnahme der Druckanstiegszeit. Der systolische Blutdruck erhöhte sich bei Normalpersonen um 20 %, wie bei KALTENBACH et al. (15), jedoch im Gegensatz zu den Ergebnissen von SCHÜREN et al. (30). (Siehe Tab.9 - 11: Ruhewerte und Werte bei Orciprenalin-Infusion zwischen der 7. und der 21. Minute).

Der verschiedene Einfluß der Beta-Blockade im allgemeinen auf Herzgesunde und Herzkranken während Sympathikomimetika-Infusion läßt sich in drei wesentlichen Ergebnissen zusammenfassen (Tab.8, 9-11 und Abb.18-33).

Folgende haemodynamische Parameter werden bei Normalpersonen unter Beta-Blockade nicht geändert:

- 1) systolischer Blutdruck,
- 2) diastolischer Blutdruck,
- 3) Umformungszeit,
- 4) Quotient S/A und
- 5) Kontraktionsgeschwindigkeit.

Die Änderung der Diastolendauer (+11 % bzw. +13 %), der Anspannungszeit (+3 %) und der Druckanstiegsgeschwindigkeit (-25 %) ist bei beiden Kollektiven gleich groß.

Bei Normalpersonen und Herzpatienten unterscheiden sich folgende Parameter nach Beta-Sympathikolyse sichtbar:

- 1) Frequenz und peripherer Widerstand,
- 2) systolischer und diastolischer Blutdruck,
- 3) Umformungs- und Druckanstiegszeit,
- 4) Austreibungs- und frequenzbezogene Austreibungszeit,
- 5) Quotient S/A ,
- 6) Schlag- und Minutenvolumen und
- 7) Kontraktionsgeschwindigkeit.

Durch die Beta-Sympathikolytika werden die zuvor erhöhten systolischen und diastolischen Drucke sowie die hohe Herzfrequenz der Patienten gesenkt. Die Erhöhung der Austreibungszeit und der frequenzbedingten Austreibungszeit sowie das verminderte Minutenvolumen (12,5 %) und die herabgesetzte Kontraktilität (9 %) weisen auf eine stärkere Kardiodepression bei den Patienten hin. Die Ergebnisse bei den Normalpersonen sind ähnlich der Werte, die SCHÜREN et al. (30) bei herzgesunden Studenten durch Propranolol i.v. erhalten haben.

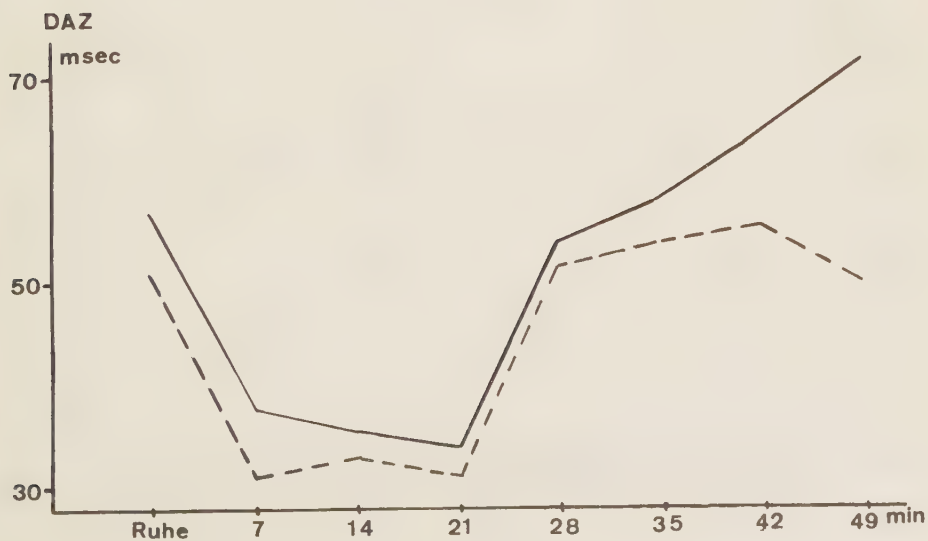
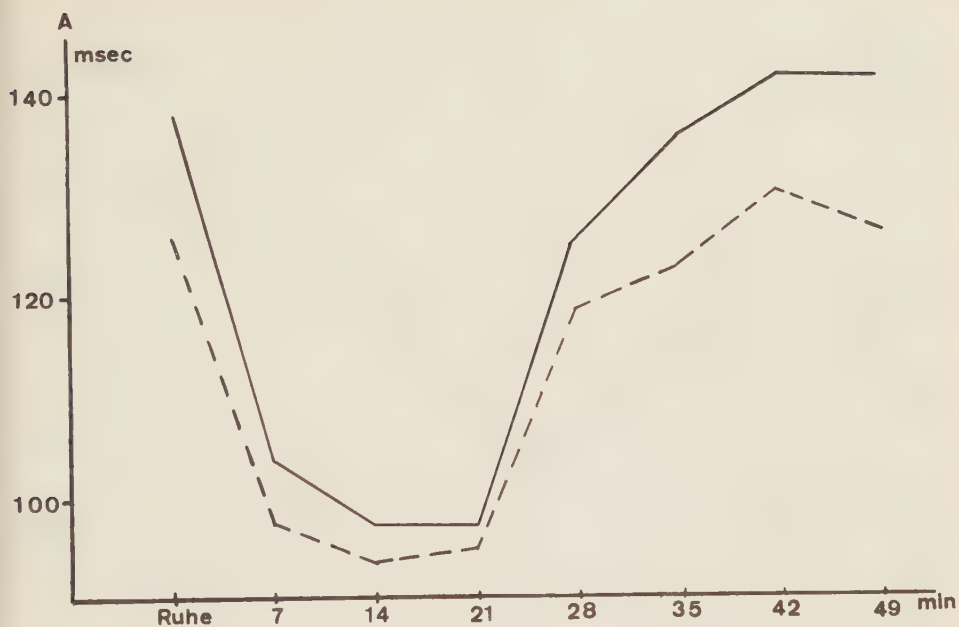
Wird das Verhalten der Quotienten Anspannungszeit (A) / Pulsperiodendauer (T) bei den drei untersuchten Kollektiven (Abb. 34 und 35) geprüft, so sind bei den sechs älteren Patienten ($\bar{x}_3 = 6$) geringe Zu- und Abnahmen zu beobachten, eine unterschiedliche substanzbedingte Beeinflussung durch Pindolol bzw. durch Propranolol ist jedoch nicht zu sehen. Der Durchschnittsquotient liegt bei 0,123.

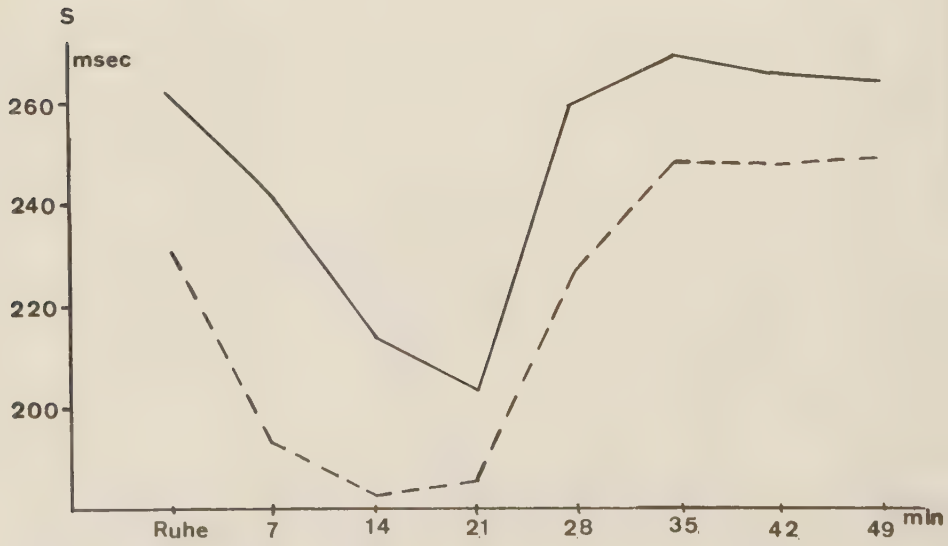
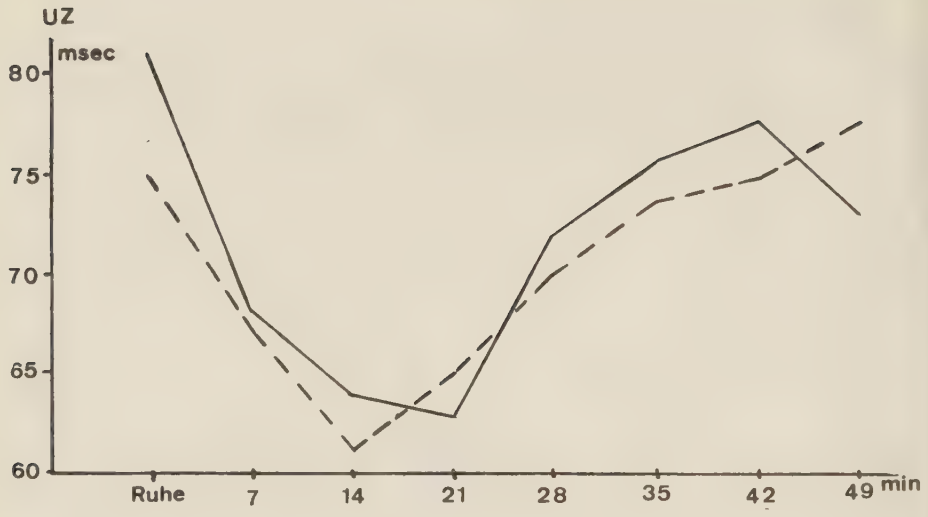
Abb. 18 - 33:

Zeichnungen der Mittelwerte der einzelnen Parameter nach β -Blockade und während einer Orciprenalin-Infusion. Die Normalpersonen ($\bar{x}_1$) bzw. Patienten ($\bar{x}_2$) bekamen zwischen der 21. und 28. Minute einen β -Blocker i.v.

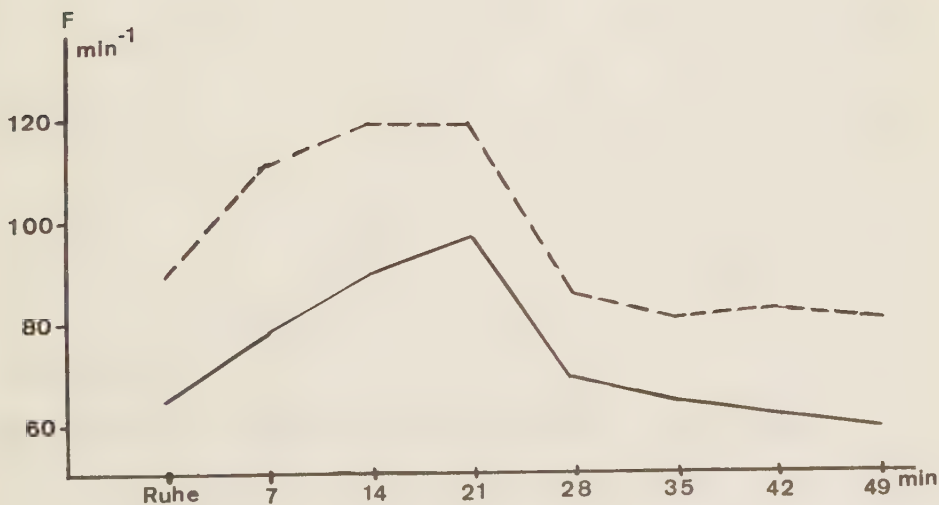
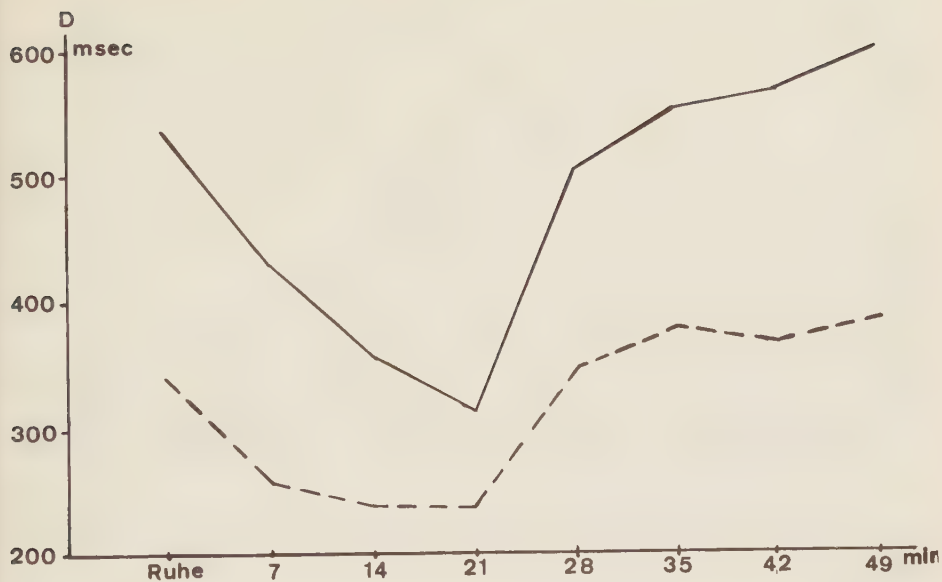
(Normalperson _____ / Patienten _____)

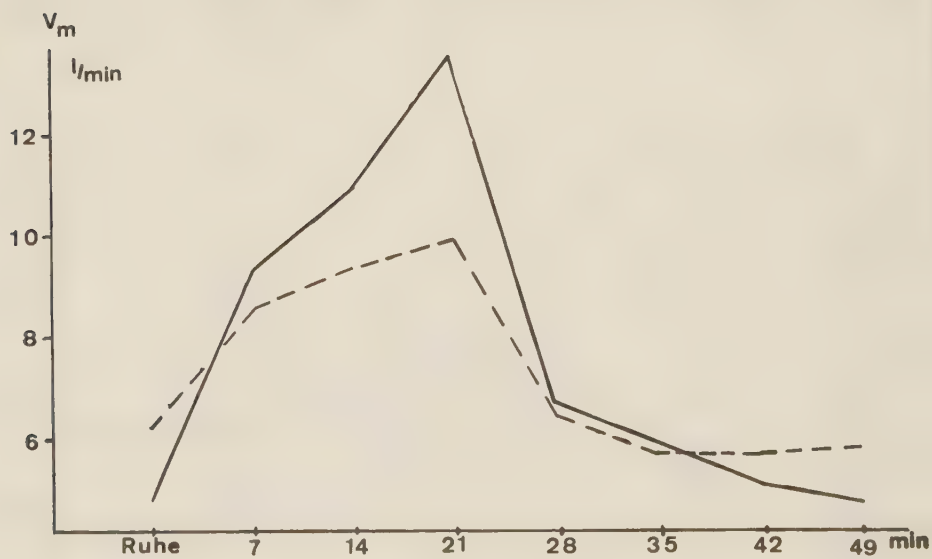
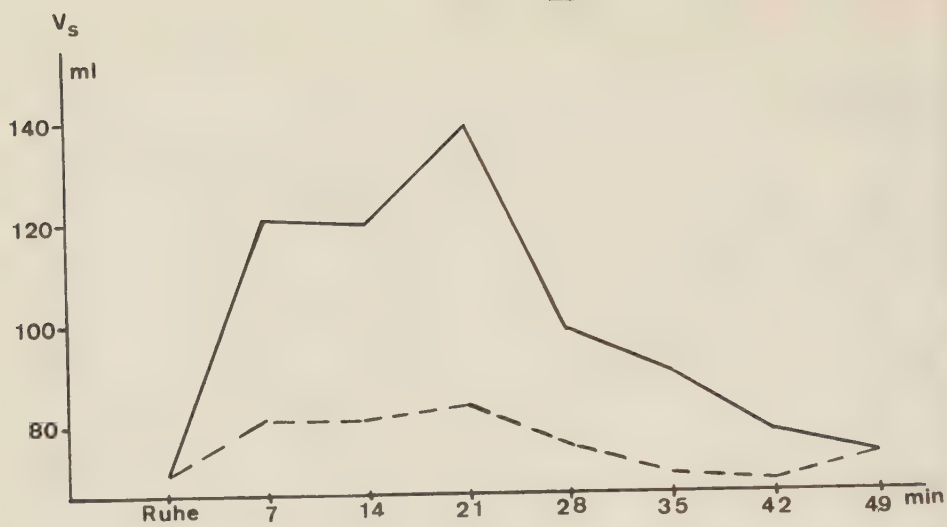
IX

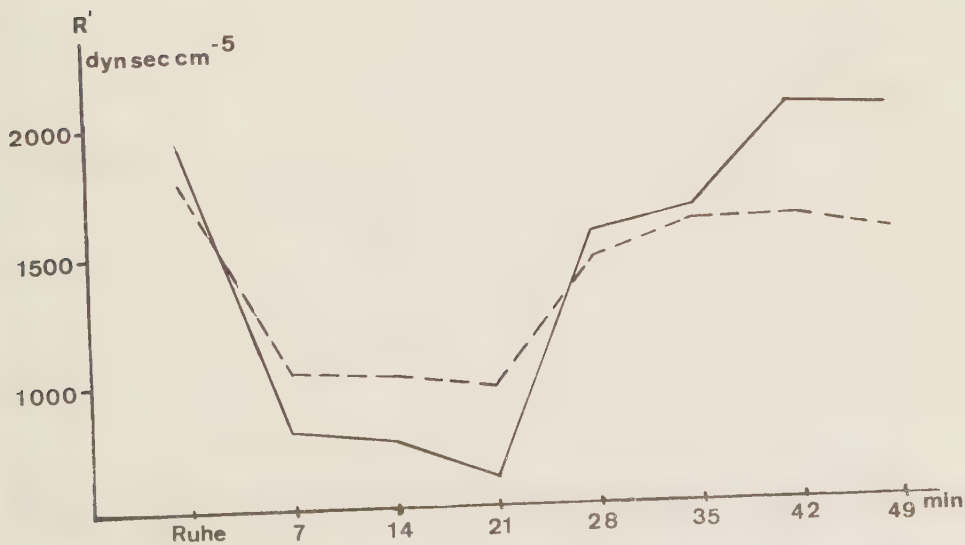
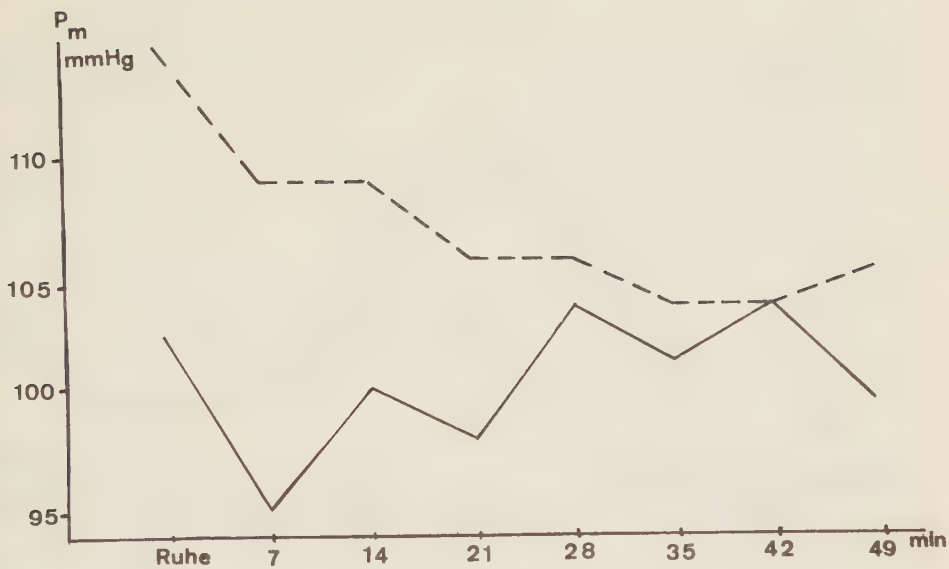


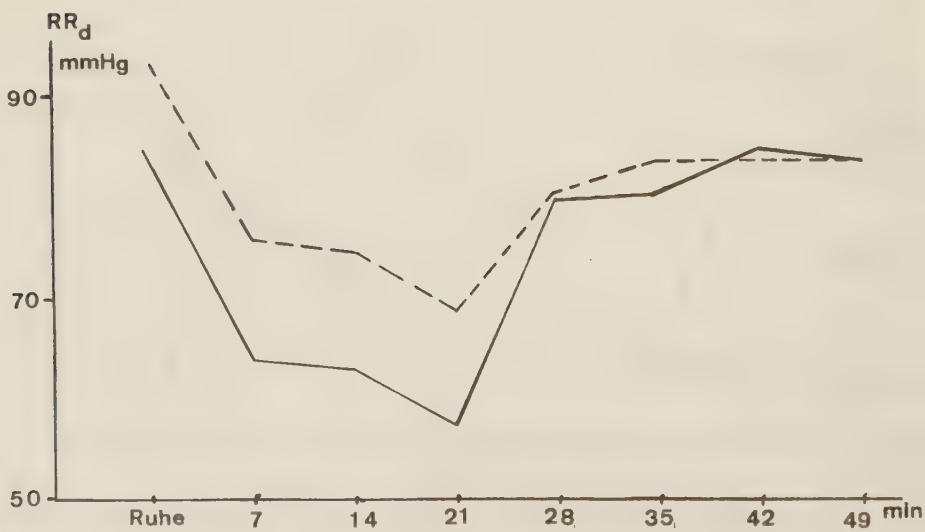
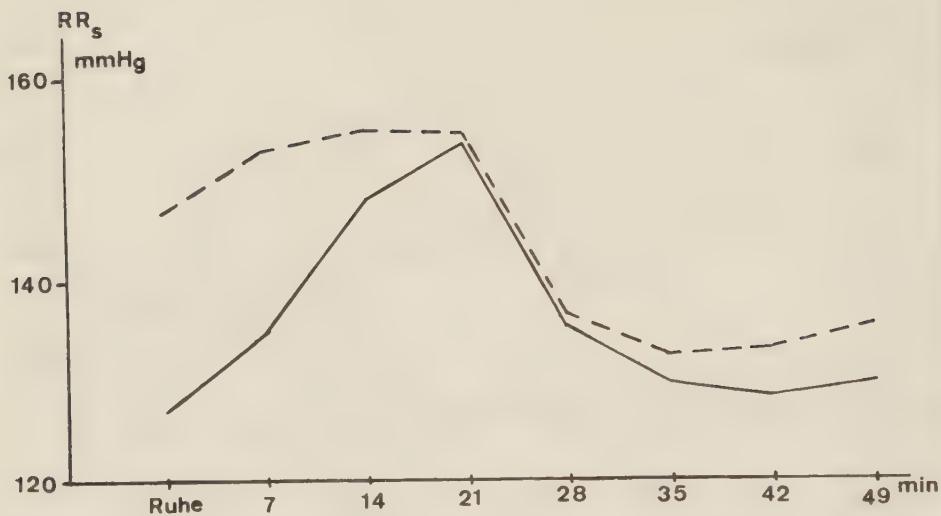


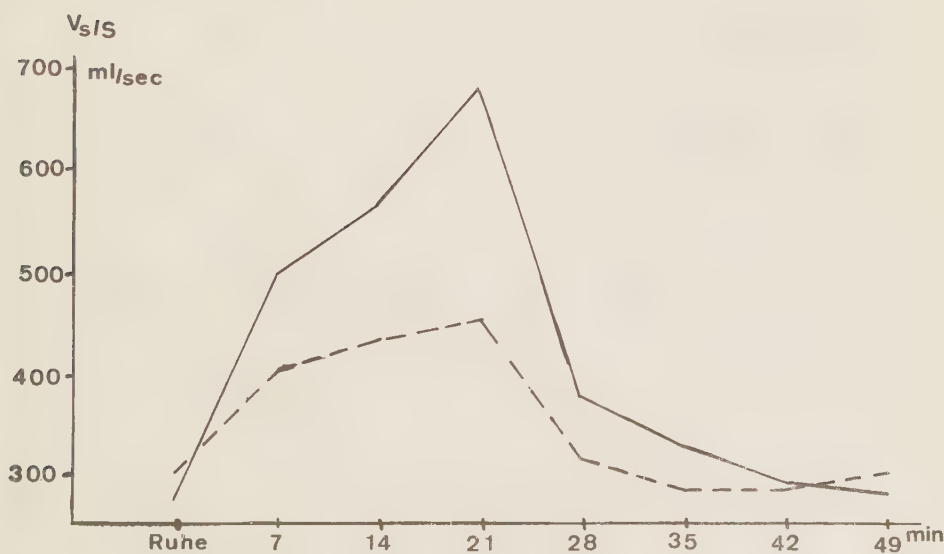
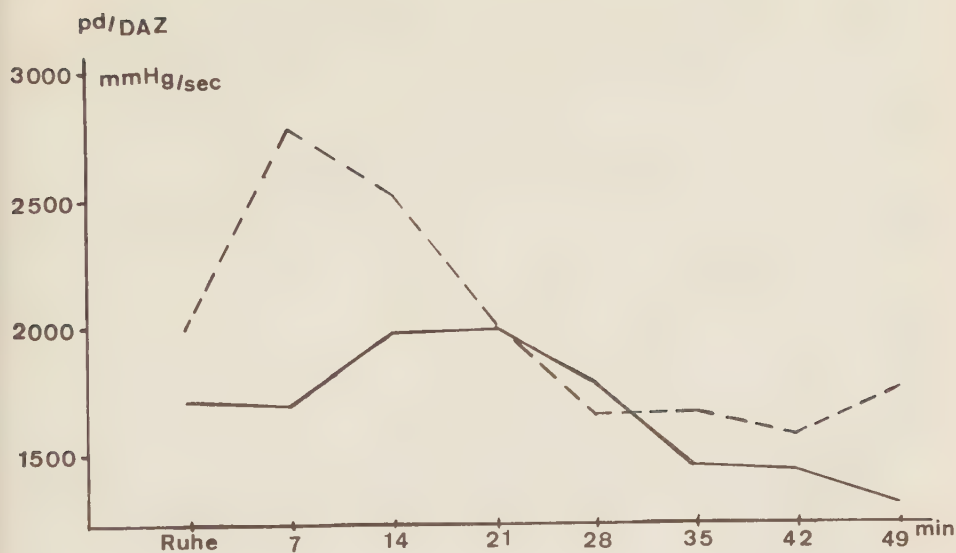
XI



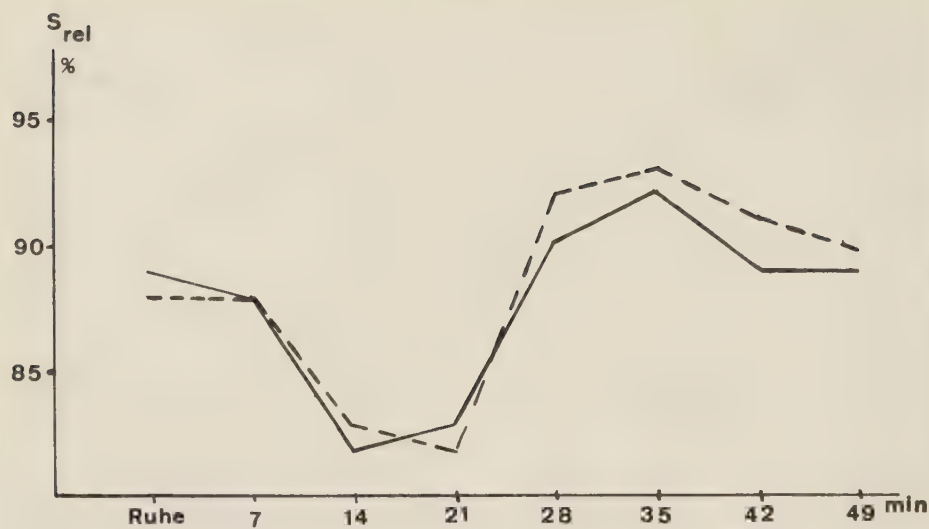








XVI



Bei der intravenösen Gabe der Beta-Blocker findet man eine durchschnittliche Abnahme des Quotienten um $0,01 - 0,02$; ein substanzbedingter Unterschied ist ebenfalls nicht festzustellen. Der Durchschnittsquotient beträgt bei den sechs Normalpersonen ($\bar{x}_1 = 6$) in Ruhe $0,150$, nach Pindolol bzw. Propranololgabe $0,142$. Bei den sechs Patienten ($\bar{x}_2 = 6$) ergibt sich ein Durchschnittsquotient in Ruhe von $0,183$, nach Beta-Blockade von $0,168$.

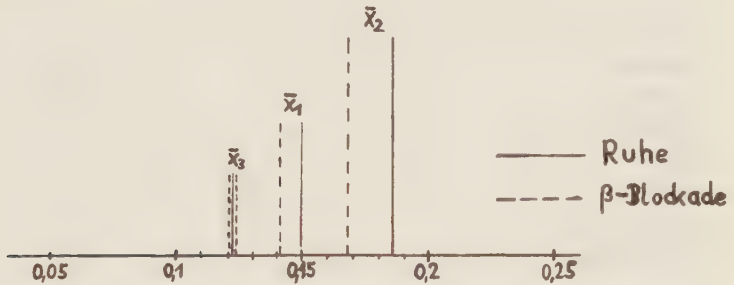


Abb. 34: Mittelwerte des Quotienten A/T in Ruhe und nach Beta-Blockade

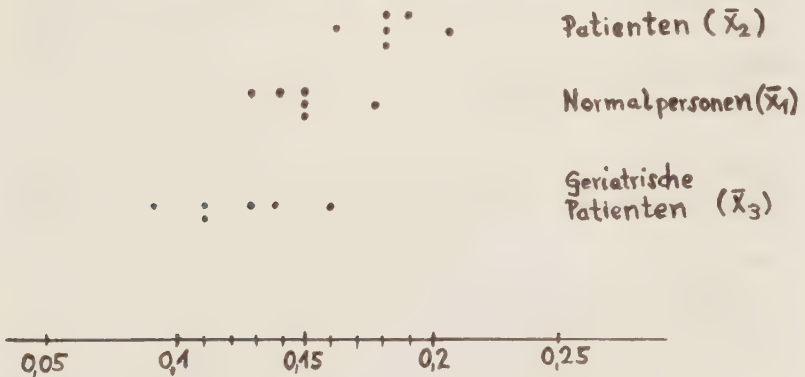


Abb. 35: Einzelwerte des Quotienten A/T getrennt in die drei Kollektive (Ausgangswerte).

Verhalten der herzdynamischen Mittelwerte
unter Beta-Rezeptoren-Blockade bei Herzgesunden
und Herzkranken (in %)

	Herzgesund (No.1 - 3/7 - 9)	Herzkrank (No.4 - 6/10 - 12)
Frequenz	- 7,5	-10,3
Systolischer Blutdruck	+ 1	-10,3
Diastolischer Blutdruck	+ 1	-11,0
Diastole	+11	+13
Umformungszeit	+ 1	+ 3,8
Druckanstiegszeit	+16,5	+ 8
Anspannungszeit	+ 3	+ 3
Austreibungszeit	+ 3	+ 7,5
Relatives S in %	+ 3	+ 5,8
Quotient S/A	+ 0,0	+ 4,2
Schlagvolumen V_s	+ 3	- 4
Minutenvolumen V_m	- 2,5	-12,5
Peripherer Gesamtwiderstand	+10	-11,5
Druckanstiegs- geschwindigkeit	-20	-25
Kontraktions- geschwindigkeit	+ 0,0	- 9

Tabelle 8

Mittelwerte der verschiedenen herz- und kreislaufdynamischen
Parameter unter dem Einfluß der Beta-Rezeptoren-Blockade bei
Herzgesunden und Herzkranken

		Orciprenalin				zusätzlich Beta-Rezeptoren-Blocker			
		Ruhe	7'	14'	21'	28'	35'	42'	49'
Anspannungszeit	Normalpersonen 1 - 3/7 - 9	138	104	98	98	125	136	142	142
	Patienten 4 - 6/10 - 12	126	98	94	95	119	123	130	126
Druckanstiegs- zeit	Normalpersonen 1 - 3/7 - 9	61	40	36	34	53	58	64	71
	Patienten 4 - 6/10 - 12	51	31	33	31	51	53	55	49
Umformungszeit	Normalpersonen 1 - 3/7 - 9	77	65	64	63	72	76	78	73
	Patienten 4 - 6/10 - 12	75	67	61	65	70	74	75	78
Ausbreitungszeit	Normalpersonen 1 - 3/7 - 9	262	242	215	204	259	270	265	264
	Patienten 4 - 6/10 - 12	231	193	183	187	227	248	248	249
Diastolendauer	Normalpersonen 1 - 3/7 - 9	535	431	360	317	506	551	572	597
	Patienten 4 - 6/10 - 12	341	261	239	238	355	380	370	385

Tabelle 9

Mittelwerte der verschiedenen herz- und kreislaufdynamischen Parameter unter dem Einfluß der beta-Rezeptoren-Blockade bei Herzgesunden und Herzkranken

		Orciprenalin			zusätzlich beta-Rezeptoren-Blocker			
		Ruhe	7'	14'	21'	28'	35'	42'
Herzfrequenz	Normalpersonen 1 - 3/7 - 9	65	78	90	97	69	64	62
	Patienten 4 - 6/10 - 12	89	111	119	118	85	80	82
Schlagvolumen	Normalpersonen 1 - 3/7 - 9	70	121	120	139	97	89	76
	Patienten 4 - 6/10 - 12	70	81	81	84	75	68	67
Herzzeitvolumen	Normalpersonen 1 - 3/7 - 9	4,61	9,3	10,8	13,5	6,66	5,73	4,9
	Patienten 4 - 6/10 - 12	6,2	8,7	9,36	9,9	6,4	5,44	5,43
Arterieller Mitteldruck	Normalpersonen 1 - 3/7 - 9	102	95	100	98	104	101	104
	Patienten 4 - 6/10 - 12	116	109	109	106	106	104	104
Peripherer Widerstand	Normalpersonen 1 - 3/7 - 9	1885	824	770	600	1544	1643	2034
	Patienten 4 - 6/10 - 12	1783	1042	1028	974	1438	1577	1580

Tabelle 10

Mittelwerte der verschiedenen herz- und kreislaufdynamischen Parameter unter dem Einfluß der Beta-Rezeptoren-Blockade bei Herzgesunden und Herzkranken

		Orciprenalin				zusätzlich Beta-Rezeptoren-Blocker			
		Ruhe	7'	14'	21'	28'	35'	42'	49'
RR systolisch	Normalpersonen 1 - 3/7 - 9	127	135	148	153	135	129	128	129
	Patienten 4 - 6/10 - 12	147	153	155	154	136	132	133	135
RR diastolisch	Normalpersonen 1 - 3/7 - 9	83	64	63	57	79	80	84	83
	Patienten 4 - 6/10 - 12	93	76	75	69	80	83	83	83
Druckanstiegs- geschwindigkeit	Normalpersonen 1 - 3/7 - 9	1619	1166	1998	2012	1778	1453	1415	1293
	Patienten 4 - 6/10 - 12	2007	2782	2528	2038	1650	1655	1560	1743
Kontraktions- geschwindigkeit	Normalpersonen 1 - 3/7 - 9	270	497	563	675	372	325	284	270
	Patienten 4 - 6/10 - 12	300	407	432	452	307	273	273	289
Frequenzbe- zogene Aus- treibungszeit	Normalpersonen 1 - 3/7 - 9	89	88	82	83	90	92	89	89
	Patienten 4 - 6/10 - 12	88	88	83	82	92	93	91	90

Tabelle 11

D) Diskussion

Die Beta-Blockade ist sinnvoll, wenn durch eine geringe Spannungsverminderung des Herzmuskels Sauerstoff eingespart wird ohne dabei die basale Kontraktilität zu dämpfen. Noradrenalin kann sogar bei Zunahme der Spannungsentwicklung (bei konstanter Frequenz) einen Mehrverbrauch von Sauerstoff verhindern. So fanden KREBS (31) und REGAN et al. (29) bei Noradrenalin-konzentrationen von 10^{-4} - 10^{-6} mg/ml keine Zunahme, bei noch geringeren Dosen eine Abnahme des O_2 -Bedarfs.

In den vorliegenden Untersuchungen erreichte Pindolol i.v. eine Konzentration von 5×10^{-5} mg/ml nach drei Minuten und hob die frequenzsteigernde Wirkung sowie das erhöhte Herzzeitvolumen von Orciprenalin (1×10^{-4} mg/ml) auf. Für einen ähnlichen Effekt war bei Propranolol eine Konzentration von 5×10^{-2} mg/ml nötig. Der von mehreren Autoren (23, 29, 34) diskutierte sympathomimetische Anteil von Pindolol, die vergleichbaren Konzentrationsverhältnisse und der Einfluß auf die Haemodynamik lassen den Schluß zu, daß Pindolol einen O_2 -sparenden Effekt für das Myokard in Ruhe hat. Es ist sogar anzunehmen, daß mit einer geringeren Dosierung von Pindolol (z.B. 0,2 mg i.v. oder 2mg peroral) dieser Effekt noch günstiger wird, indem einerseits unter diesen Konzentrationen der Sauerstoffbedarf noch mehr abnimmt, andererseits die Kardio-depression nicht so deutlich wird.

Durch HOCHREIN et al. (12) wissen wir, daß Herzmuskelerkrankungen den K^+ -Ionen-Ausstrom aus der Myokardzelle fördern; dieser K^+ -Ionenverlust führt zu einer verminderten Kontraktionskraft. Noradrenalin soll über eine Hemmung des K^+ -Ausstroms die Kontraktilität verbessern (34). Weiterhin

steigern K^{+} -Ionen in der Muskelzelle die ATP-Pyruvat-Bildung und damit die energiereichen Prozesse in der Glykolyse (Abb. 36). Der Pindolol-Effekt scheint bei dieser niedrigen Konzentration mit dem Noradrenalineinfluß zu korrelieren, denn die Kontraktionsgeschwindigkeit nimmt in beiden Kollektiven um 5,8 % bzw. 13,5 % zu, das Minutenvolumen um 0,46 l/Min bzw. 0,59 l/Min (Tab. 1 u.2). Pindolol senkt den diastolischen Druck in beiden Kollektiven um 5,8 % und verringert so die Differenz enddiastolischer Ventrikeldruck - enddiastolischer Aortendruck.

Die enzymatische Spaltung von ATP setzt die Energie frei, die für die isometrischen und isotonischen Kontraktionsvorgänge benötigt wird. Hier zeigen sich nun zwei neue Möglichkeiten, die die Bereitstellung von ATP und damit die Kontraktilität beeinflussen. Einmal kann auf die Myofibrillen-ATP-ase hemmend oder fördernd eingewirkt werden, zum anderen ist die Bereitstellung von ATP abhängig von der Synthese bzw. Resynthese nach Spaltung. Über die Speicher der phosphatgebundenen Energie, ATP und Kreatinphosphat, schreibt FLECKENSTEIN (9) ausführlich.

JEMELIN et al. (13) fanden den bei Hyperthyreose-Patienten stark gesenkten ATP-Gehalt in Leukozytenmitochondrien nach Pindolol vermehrt und diskutieren eine Entkopplungshemmung durch Pindolol auf den Adrenalin-Thyroxin-Synergismus, der die oxydative Phosphorylierung entkoppelt. Unter diesem Aspekt sei auch die Verminderung der Tachycardie durch beta-blockierende Substanzen bei Hyperthyreose zu erklären.

Mit TEGLBJAERG und CHRISTENSEN (39) kann man sagen, daß Thyroxin und Noradrenalin im Adenyl-Cyclase-System des Herzens die Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung und damit die Produktion von AMP fördern. Dieses stimuliert die Glykogenolyse und den anaeroben (Lactat)-Stoffwechsel,

während durch Beta-Blockade ein AMP-Abfall erzeugt und damit die Synthese von ATP bevorzugt wird. Der Hinweis, daß bei körperlich Untrainierten und bei ischaemischen Myokarderkrankungen schnell anaerobe Verhältnisse bei der Zellatmung erreicht werden, führt zu dem feed-back-Mechanismus der Stimulation der Glykogenolyse über das zyklische AMP und somit zu einer ATP-Verarmung und Kontraktilitätseinschränkung. Die zwei verschiedenen Adenyl-Cyclase-Systeme des Myokards, die von LEVY und EPSTEIN (33) diskutiert werden, können diese Annahmen erhärten; denn die tachycarde Wirkung von Glukagon, das die oxydative Phosphorylierung nicht entkoppelt, wird von Propranolol nur gering modifiziert, während die Adrenalin-Tachycardie von Propranolol stark gehemmt wird.

Die Erkenntnisse von JEMELIN et al. und TEGLBJAERG et al. zeigen auf einen bisher nicht diskutierten Angriffspunkt der Beta-Rezeptoren-Blocker. LEWIS et al. (24) untersuchten an neun Patienten mit Angina pectoris den Kohlenhydrat-Metabolismus vor und nach Propranolol-Gabe. Ohne auf die oben erwähnten biochemischen Zusammenhänge hinzuweisen, berichten sie von einer Abnahme der Pyruvat- und Lactatproduktion und von einer Zunahme des Zell-Redox-Potentials ($\text{NAD}^+/\text{NAD} \cdot \text{H}$) im Sinne einer aeroben Stoffwechsellage, nachdem vor der Gabe des Beta-Blockers eine anaerobe Situation herrschte. Diese Meßergebnisse an Patienten stützen den diskutierten Angriffspunkt der Beta-Blocker und deuten auf die erwünschte positive Bilanzierung des myokardialen O_2 -Verbrauchs hin. Der positive ATP-Resynthese-Effekt von Pindolol stimmt mit diesen Beobachtungen überein, und zusätzlich erweisen sich auch die haemodynamischen Wirkungen als O_2 -sparender Effekt. Das Problem mußte durch vergleichende Plasmaspiegelkontrollen von Lactat und Pyruvat vor und nach Pindolol- bzw. Propranolol-Applikation erhellt werden.

Folgt man FLECKENSTEIN (9), so hemmen die meisten Beta-Blocker, z.B. Propranolol, die Calcium-Ionenwirkung in der Myokardzelle. Denn neben der adrenolytischen Wirkung müssen zusätzliche Hemmeffekte von Propranolol auf die Kontraktilität vorhanden sein. Tabelle 7 zeigt die Propranololwirkungen nach Orciprenalin-Infusion wesentlich ausgeprägter als die Einflüsse von Pindolol auf die Herz- und Kreislaufparameter. Die Kardiodepression von Propranolol wird von Ca^{++} -Ionengaben und von Herzglykosiden aufgehoben; die Stimulierung der Myofibrillen-ATP-ase sieht man an der erhöhten Kontraktionsamplitude. Bei Pindolol wird kein zusätzlicher Hemmeffekt über den Ca^{++} -Antagonismus beschrieben; sogar bei Herzinsuffizienz kann Pindolol mit Herzglykosiden angewandt werden (siehe auch Abb. 36).

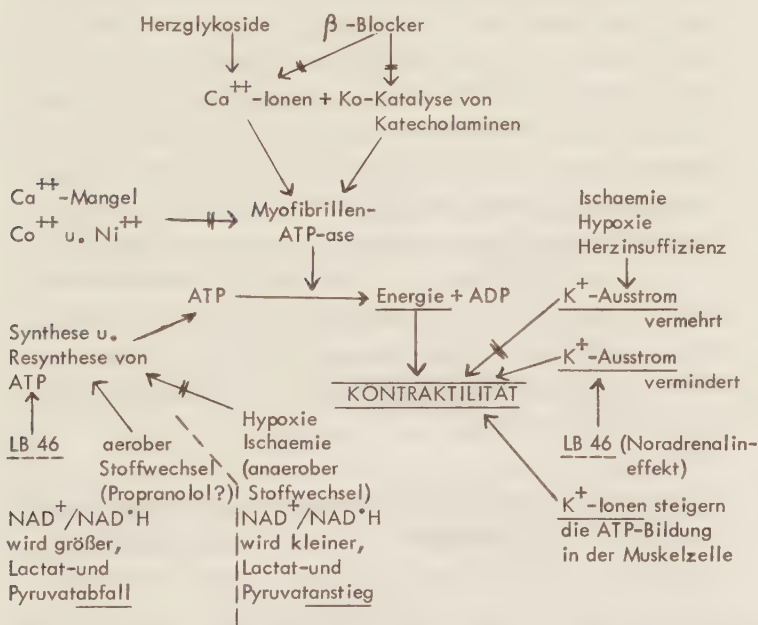


Abb.36: Biochemische Energetik der Kontraktilität des Myokards

(Vereinfachtes Schema)

fördernd $\longrightarrow$

hemmend $\longrightarrow$

Nach MEESMANN et al. (27) ist das Produkt systolischer arterieller Blutdruck mal Wurzel der Herzfrequenz ein geeigneter Index der totalen Spannungsentwicklung des Herzens und mit dem kardialen O_2 -Verbrauch sehr gut korreliert.

Wendet man diesen Index auf die Ergebnisse von LANG et al. (23) und meine Untersuchungswerte an, ergibt sich folgendes Bild:

Sowohl Propranolol als auch Pindolol senken im allgemeinen die Spannungsentwicklung. Jedoch wird unter Propranolol diese Dämpfung der Spannung deutlicher, so daß die zwar erwünschte Senkung des O_2 -Bedarfs erreicht wird, aber auf Kosten einer zu starken Kontraktilitätseinschränkung (siehe in den Tabellen die Parameter DAZ, A, pd/DAZ und V_5/S). Während Pindolol den Index um 7 % senkt, wird der Ruhewert durch Propranolol um 15 % erniedrigt (nach den Werten der Tab. 18-29); dies bedeutet eine unerwünschte Beeinflussung der Kontraktilität in Ruhe. Berechnet man die Gesamtspannung nach Propranolol bei den Ergebnissen von LEWIS et al. (24) nach der Formel von MEESMANN (27), so erhält man einen Abfall von 17,5 %; LEWIS et al. gaben dabei ihren neun Angina-pectoris-Patienten 10 mg Propranolol i.v. Auch die anderen Prozentwerte sind meinen Propranololergebnissen ähnlich. Auffallend ist die dreifach höhere Senkung des Index bei den Herzkranken (15 %), dagegen bei den Herzgesunden nur um 5 %; dies ist im Sinne einer erwünschten Dämpfung des pathologisch erhöhten Ruhe- O_2 -Verbrauchs bei Herzkranken zu verstehen.

Bei den drei Normalpersonen, die Pindolol bekamen, fällt sogar ein Anstieg der durchschnittlichen Spannungsentwicklung um 4 % auf. Die Studenten R., R. und H.L. zeigen eine Verkürzung der vier Parameter Anspannungs-, Druckanstiegs-, Umformungs- und Austreibungszeit; Pindolol kann demnach

bei Gesunden in Ruhe sogar kontraktilitätssteigernd wirken. Die von LANG und Mitarbeitern mitgeteilten Befunde, daß⁶⁵ unter Pindolol sogar zu einer Abnahme des Herzvolumens kommen kann, sind in diesem Sinne zu deuten (LANG, HAAS u. HECK, persönliche Mitteilung).

Auch GEBHARDT (11) fand nach Pindolol-Einfluß bei Normalpersonen eine geringe Verkürzung der Druckanstiegszeit (Anspannungs-, Umformungs- und Austreibungszeit wurden von ihm nicht untersucht). Diese Ergebnisse könnte man als O_2 -Einsparung bei erhöhter Kontraktilität deuten; bei Propranolol werden diese hämodynamischen Parameter immer verlängert. GEBHARDT berichtet weiter von einer erheblichen Vergrößerung der max. O_2 -Aufnahme pro Herzschlag (O_2 -Puls_{max}) durch Pindolol. Dieser Quotient ist nach REINDELL ein Maß für die kardiale Leistungsfähigkeit; unter Propranolol war der Quotient geringer und kann durch die starke Pulsfrequenzabnahme keine Steigerung mehr zulassen.

Erkennt man die Korrelation der Spannungsentwicklung mit dem O_2 -Verbrauch an, so zeigt sich, daß Pindolol keine kardiodepressive Wirkung hat und die basale Kontraktilität im Gegensatz zu Propranolol nicht beeinflußt.

Abnahme der Kontraktilität und Abnahme der Kammeranfangsspannung beeinflussen die Anspannungs- und Druckanstiegszeit im Sinne einer Verlängerung (SIMON et al.³¹⁻). Die von LANG et al. (23) und mir beobachtete deutlichere Verlängerung der Austreibungszeit durch Propranolol als durch Pindolol kann verursacht werden durch die extreme Propranolol-Bradycardie und die ausgeprägte Erhöhung des peripheren Widerstands. Die Abnahme der Kontraktionsgeschwindigkeit unter Propranolol unterstreicht dies.

Die geringere Druckdifferenz zwischen Füllungsdruck und diastolischem Aortendruck und die geringere Abnahme der Gesamtspannung durch Pindolol bewirken eine mäßige Verlängerung der Anspannungs- und Druckanstiegszeit. Nachdem der O_2 -Verbrauch in der isovolumetrischen Phase bis zum max. Kammerdruckanstieg am größten wird (19), ist dadurch der O_2 -einsparende Effekt von Pindolol ohne die unerwünschte Dämpfung der basalen Kontraktilität günstiger.

In der Literatur findet sich eine unterschiedliche Bewertung der einschlägigen Parameter, die den myokardialen O_2 -Bedarf determinieren (17, 19, 23, 32). Besondere Interesse beanspruchen der Tension-Time-Index (TTI) und die maximale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt'_{max}).

Von den Versuchen von MONROE (19) weiß man, daß der erste Anteil der Ventrikeldruckkurve im Sinne der Spannungsentwicklung wesentlich mehr O_2 verbraucht (etwa 90 %) als der zweite Teil der Kammersystole. Der erreichte Maximaldruck spielt eine weit wichtigere Rolle bei der Bestimmung des Energiebedarfs als das von der Ventrikelkurve eingeschlossene Areal. Die Faktoren, die den zweiten Teil der Ventrikelkurve beeinflussen, haben wenig Bedeutung für den Energiebedarf des Myokards. Die Formel des TTI, die von SONNENBLICK und BRAUNWALD (32) diskutiert wird, ist demnach nicht sinnvoll; sie betont den Einfluß der auxotonischen Phase auf den myokardialen O_2 -Verbrauch zu stark. In dieser spielen extrakardiale Faktoren mit (Windkessелеinfluß), die für den Energiebedarf nicht wesentlich sind. "Der TTI verliert bei Veränderungen des Windkessels seine positive Korrelation zum Sauerstoffverbrauch des Herzens völlig" (KÜHN und BRACHFELD, 19).

KOHLHARDT et al. (17) konnten ebenfalls zeigen, daß dp/dt'_{max} enge Beziehungen zu der Höhe des systolischen und isometrischen Ventrikeldrucks sowie zur Dauer der isometrischen Kontraktion hat. Entsprechend wurden

von meinen Untersuchungen zwei Abbildungen angefertigt, die die Volumen-
zu- und -abnahme und den Einfluß auf systolischen Blutdruck, Druckanstiegs-
geschwindigkeit und Anspannungszeit zeigen (Abb. 37 und 38).

Die physikalisch-mathematische Diskussion der Formel $T = P \cdot \frac{r}{2h}$ (T =tension
[g/cm²], P = intracardialer Druck, r = Herzzinnenradius, h = Wandstärke)
von SONNENBLICK und BRAUNWALD zeigt, daß erst nach der Taschen-
klappenöffnung (P_0) eine Änderung der vorher konstanten Entwicklung ein-
tritt. P steigt bis zum Maximaldruck (P_{max}), während der Kammerradius ab-
nimmt; die Änderung der 'tension' kann nur minimal sein; erst nach Erreichen
des systolischen Maximaldrucks in der Kammer fallen P und r gemeinsam ab
und damit T .

Der Auswurf des Schlagvolumens entgegen einem Druckgradienten durch
kinetische Energie bedarf keines zusätzlichen Aufwands an Energie durch
das Myokard. Die Anreicherung der potentiellen Energie in der isovolume-
trischen Phase dagegen erfolgt während der energieverbrauchenden Anspannungs-
zeit (Abb. 39). Bei KOHLHARDT (17) ist das Verhalten von Druck und Druck-
anstiegsgeschwindigkeit während der isometrischen Phase sehr gut graphisch
dargestellt.

Mit annähernden zeichnerischen Differenzierungen an den erhaltenen
haemodynamischen Kurven in Hinblick auf die Gültigkeit von pd/DAZ
konnte ich sehen, daß die Werte der 1. Ableitung des diastolischen Aorten-
druckes zur Druckanstiegszeit (dp/dt_{max}) diesen sehr nahe kommen. Meine
Ergebnisse der pd/DAZ zeigen unter Pindolol einen geringeren Abfall als
unter Propranolol; dies unterstreicht die anderen Befunde, die die Kardio-
depression von Propranolol verdeutlichen.

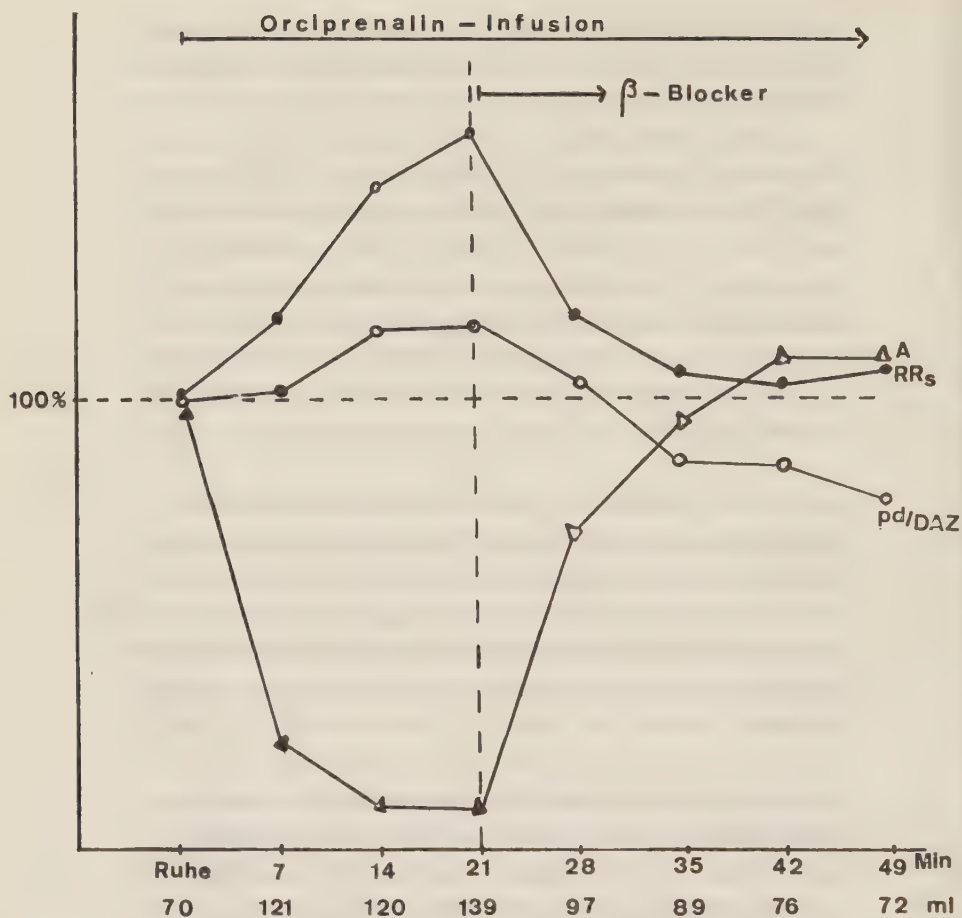


Abb. 37: Einfluß des Schlagvolumens (in ml) auf Anspannungszeit A, systolischen Blutdruck RR_s , Druckanstiegs geschwindigkeit pd/DAZ bei Herzgesunden (Ausgangswerte in Ruhe = 100 %).

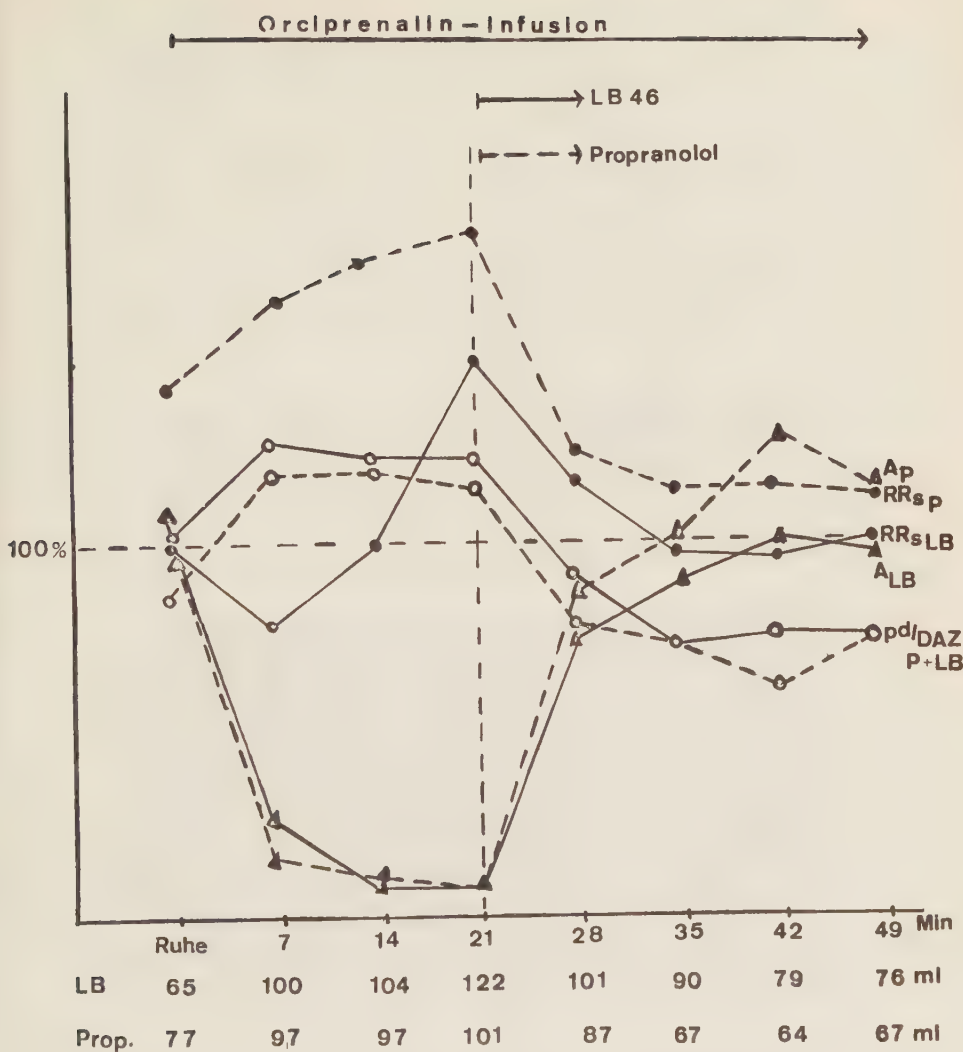


Abb.38: Einfluß des Schlagvolumens (in ml) auf Anspannungszeit A, systolischen Blutdruck RR_s , Druckanstiegsgeschwindigkeit pd/DAZ bei zwei verschiedenen Beta-Blockern (LB 46——— / Propranolol-----).

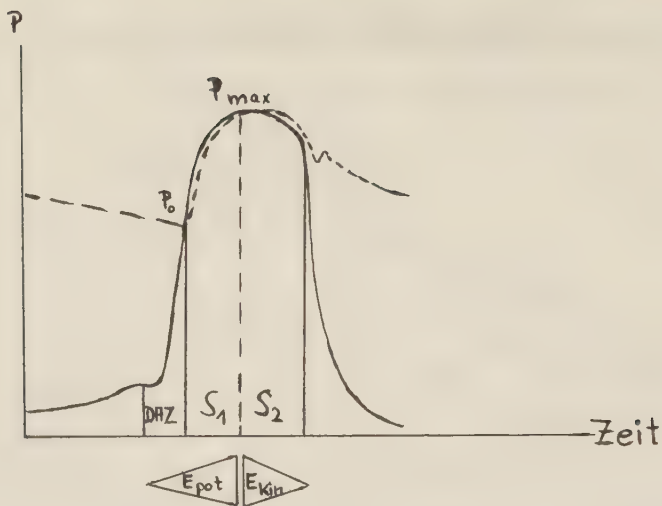


Abb. 39: Energiephasen der Systole

Folgt man MEESMANN (27) und KÜHN und BRACHFELD (19) und verwendet die dort diskutierten Parameter und ihre Korrelation zum myokardialen O_2 -Verbrauch, so erkennt man, daß unter Pindolol und Propranolol das Sauerstoffangebot an das Herz verbessert wird. Bei Herzkranken tritt eine ausgeprägtere Senkung der Gesamtspannung (27) und der dp/dt_{max} (19) ein als bei Herangesunden; die O_2 -Bilanz in Ruhe bei Angina pectoris, Hyperthyreose und Hypertonie wird daher günstig beeinflusst. Vergleicht man die unterschiedlichen Wirkungen der verschiedenen Präparate, so erscheint Pindolol günstiger. Es dämpft die basale Kontraktilität nicht, Gesamtspannung und dp/dt_{max} nehmen weniger als durch Propranolol ab, so daß die erwünschte Verbesserung der O_2 -Bilanz nicht mit einer kardiodepressiven Wirkung erkauft werden muß.

Die mit Recht befürchteten negativ-intropen Nebenwirkungen bei Beta-Blockade können nach Pindolol bei den Ergebnissen von LANG et al. (23) und SANDOZ EXPOSÉ (29) und meinen nicht gesehen werden.

Ergänzend zu FLECKENSTEIN (9) muß neben der spezifisch-adrenolytischen Wirkung von Pindolol auf zusätzliche Effekte hingewiesen werden. Diese sind aber nicht wie bei Propranolol Hemmeffekte, sondern sie beeinflussen die Kontraktilität über den Kohlenhydrat-Energie-Stoffwechsel und über Elektrolytverschiebungen positiv, auch in dem Sinne einer Sauerstoffeinsparung.

Beta-Rezeptoren-Blocker begünstigen die ATP-Produktion und vermindern die für ischaemische Herzerkrankungen typische anaerobe Situation. Pindolol erhöht durch eine schwach-sympathikomimetische Wirkung ("Noradrenalin-effekt") die Kontraktilität, indem ein verminderter K^+ -Ionenaustritt erreicht wird; dieser verbessert zusätzlich die ATP-Produktion.

Begünstigend auf die Kontraktionskraft wirken die leichte Frequenzsenkung (erhöhte diastolische Füllung) und die verminderte Druckdifferenz zwischen enddiastolischem Kammerdruck und Aorta. Die Konzentrationsverhältnisse von Pindolol lassen sogar, folgt man KREBS (18), einen verringerten O_2 -Verbrauch über die noradrenalin-ähnlichen Eigenschaften zu. Die beiden Quotienten S/A und V_g/S und der Anstieg von Schlagvolumen und Herzzeitvolumen die fehlende Dämpfung der Ruhekontraktilität von Pindolol. Der Abfall des peripheren Widerstands kann auf einen geringeren Arbeitsaufwand im zweiten Teil der Austreibungszeit hinweisen.

MICHEL et al. (2), KALTENBACH et al. (14), LEY et al. (25) und TOKER et al. (34) erhielten nach Pindolol-Gabe günstige Ergebnisse bei Arrhythmien und Angina pectoris. So zeigt die "ischaemische ST-Strecke" eine Verbesserung bzw. Normalisierung. In der Besprechung des pharmakologischen Wirkungsmechanismus wird auf den Natrium/Kalium-Flux der Myokardzelle hingewiesen. Die Noradrenalinwirkung synchronisiert Überleitung und Erregbarkeit (18), d.h. eine gleichmäßige Erregung aller Fasern beim Kontraktionsablauf ist energiesparend.

Die Beta-Blocker im allgemeinen senken bei Hypertonikern sowohl die erhöhten systolischen (10 %) und diastolischen (11 %) Druckwerte als auch die erhöhte Pulsfrequenz (10 %). Bei der Regulation des Blutdrucks ist die Verteilung der Natrium- und Kaliumionen im extra- und intrazellulären Raum entscheidend. Bei Störungen der Verteilung dieser Elektrolyte ändert sich die Gefäßreagibilität. So führt ein vermehrter Gehalt an extrazellulärem Natrium über die Änderung des Konzentrationsgefälles $\frac{[Na^+]_e}{[Na^+]_i}$ zu einer vaskulären Widerstandserhöhung. Gleichsinnig wird durch vermehrte extrazelluläre Kaliumionen der periphere Widerstand erhöht. Die oben diskutierte Pharmakokinetik von Pindolol auf die Elektrolytverhältnisse im Myokard könnte vergleichbare Mechanismen auch in der glatten Gefäßmuskulzelle in Gang setzen. Bemerkenswert ist der Abfall des peripheren Widerstands nach Pindolol, während Propranolol den Widerstand erhöht. (Tab 1 und 2). In dieser Richtung liegt auch die ausgeprägte Senkung des diastolischen Blutdrucks durch Pindolol. Zwei Faktoren scheinen entscheidend den Hochdruck zu determinieren: Veränderte Gefäßreagibilität durch vermehrten intrazellulären Natriumgehalt und dadurch erhöhte Ansprechbarkeit auf Katecholamine.

Die adrenolytische Wirkung von Pindolol und die Hemmung eines pathologischen K^{+} -Ionenaustritts aus der Muskelzelle lassen daher an ein neues Therapieprinzip der Hypertonie durch Beta-Blocker denken. Propranolol könnte über den Ca^{++} -Antagonismus die elektromechanische Koppelung hemmen und damit eine pathologisch erhöhte Gefäßwandkontraktilität dämpfen.

Kontrollen des K^{+} - und Na^{+} -Plasmaspiegels sowie quantitative Harnspiegeluntersuchungen dieser Elektrolyte vor und nach Pindolol- bzw. Propranololgabe könnten die Problematik aufhellen.

Der Quotient Anspannungszeit/Pulsperiodendauer rückt nach Beta-Blockade in Richtung des Quotienten bei Herzgesunden (Abb. 34). Die vor Behandlung erhöhten Werte von pd/DAZ und V_s/S fallen im Vergleich mit den Herzgesunden stärker ab und senken auch über die Abnahme der Gesamtspannungsentwicklung den Ruhe- O_2 -Bedarf. Der Abfall des peripheren Widerstands der Herzkranken um 11,5 % verringert den Energieaufwand in der auxotonen Phase. Die Zunahme der frequenzbezogenen Austreibungszeit und des Quotienten S/A weisen auf eine günstige Entwicklung der systolischen Parameter hin.

E) Zusammenfassung

Zwei Beta-Sympathikolytika - Pindolol und Propranolol - und ihr unterschiedlicher Einfluß auf die Haemodynamik wurden an 18 Personen untersucht. Zu diesem Zwecke wurden herz- und kreislaufdynamische Parameter unter dem Einfluß von Orciprenalin und schließlich nach Stabilisierung der Haemodynamik unter der Hemmwirkung der beiden Beta-Sympathikolytika gemessen.

Es wurden folgende Ergebnisse erzielt:

- 1.) Pindolol (LB 46) und Propranolol zeigen eine Senkung der Herzfrequenz, eine Verlängerung der Diastolendauer und eine Abnahme des enddiastolischen Druckes und haben damit einen sauerstoffsparenden Effekt auf das Myokard in Ruhe.
- 2.) Sowohl nach Hemmung des haemodynamischen Effektes der Orciprenalin-Infusion als auch im Vergleich zu den Ruhewerten lassen Anspannungs-, Druckanstiegs-, Umformungs- und Austreibungszeit sowie die Abnahme des Herzvolumens bei Pindololgabe - im Gegensatz zu Propranolol - keine bzw. nur eine geringe Kardiodepression erkennen.
- 3.) Eine noradrenalinähnliche (sympathikomimetische) Wirkung von Pindolol wird bei der günstigeren Beeinflussung der Kontraktilität und des Spannungsindex diskutiert.

Die Veränderungen der haemodynamischen Parameter durch Pindolol im Vergleich mit Propranolol legen nahe, daß bei

Pindolol ein anderer Wirkungsmechanismus (Einfluß auf K^{+} -Ionen-Austritt aus der Myokardzelle und Stimulation der ATP-Produktion) als bei Propranolol wahrscheinlich ist.

Durch ein neues pharmakokinetisches Prinzip scheint der gefürchtete negativ-inotrope Effekt verhindert zu werden.

F) Literaturverzeichnis

- 1) Ahlquist, R.P.: A Study of the Adrenotropic Receptors. Amer.J. Physiol. 153, 586 (1948)
- 2) Alber, G., E.Eigler, P.Hoheisel, D.Michel, P.H.Seraphim, W.Teubner und W. Zimmermann: Klinische Erfahrungen mit dem neuen β -Sympathikolytikum Viskin (LB 46) bei Arrhythmien und sympathikotonen Fehlregulationen. Herz/Kreisl. 2, 479 (1970)
- 3) Bretschneider, H.J.: Pharmakotherapie coronarer Durchblutungsstörungen mit kreislaufwirksamen Substanzen. Kongr.f.inn.Med.69, 582 (1964)
- 4) Broemser, Ph. u. O.Ranke: Über die Messung des Schlagvolumens des Herzens auf unblutigem Wege. Z.Biol. 90, 467 (1930)
- 5) Dienst, F., R.Gmeiner u.E.Raas: Veränderungen des Mechano-kardiogramms und des Blutdrucks durch Adrenalin vor und nach Blockade adrenergischer β -Rezeptoren. Klin.Wschr. 44, 41 (1966)
- 6) Donat, K.: Differentialtherapie der ischaemischen Herzerkrankung. Med.Klin. 63, 1793 (1968)
- 7) Fleckenstein, A.: Experimentelle Pathologie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. Verhdlg.d.Deutsch.Ges.f.Kreislfhg. 34, 15 (1968)
- 8) Fleckenstein, A., H.J.Döring und H.Kammermeier: Einfluß von Beta-Rezeptorenblockern und verwandten Substanzen auf Erregung, Kontraktion und Energiestoffwechsel der Myokardfaser. Klin.Wschr. 46, 343 (1968)

- 9) Fleckenstein, A.: Pharmakologische Entlastung des Myokardstoffwechsels bei Koronarsklerose. Therapiewoche 20, 321 (1970)
- 10) Gebhardt, W., H.Reindell, K.König und Ch.Büchner: Herz- und Kreislaufdynamik nach medikamentöser Beta-Rezeptoren-Blockade. Verh. d.Deutsch.Ges.f.Kreislfsg. 31, 99 (1965)
- 11) Gebhardt, W. in: Aktuelle Probleme der β -Rezeptorenblocker (Hersgb. F.Bender, Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York, 1970)
- 12) Hochrein, H., H.-P.Helwing u.G.Hennersdorf in: Herzrhythmusstörungen (Hersgb. M.Holzmann, Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York, 1968)
- 13) Jemelin, M., B.Scazziga et I. Frei: Composés β -bloqueurs et production d'ATP dans les leucocytes des sujets hyperthyroïdiens. Schweiz.med.Wschr. 100, 543 (1970)
- 14) Kaltenbach, M., H.J.Becker, V.Graef und H.Hunscha: Zur Therapie der Angina pectoris mit Beta-Rezeptorenblockern. Med.Klin. 65, 494 (1970)
- 15) Kaltenbach, M. u. W.Karioth: Adrenalinkörperinfusion an Stelle körperlicher Belastung zur Erkennung einer Coronarinsuffizienz. Kongr.Verh.f.inn.Med. 75, 390 (1969)
- 16) Köhler, M.: Pharmakologische Wirkung einer beta-rezeptoren-blockierenden Substanz (LB 46) auf die Haemodynamik. Z.f.Kreislauffg. 59, 708 (1970)

- 17) Kohlhardt, M., K. Wirth u. I. Dudek:
 - a) Über den Einfluß von Volumenbelastung des Herzens auf die Druckanstiegsbeschleunigung der Druckkurve des linken Ventrikels (dv/dt) und auf seine isometrische Druckentwicklung. S. 508
 - b) Untersuchungen über die Druckanstiegsbeschleunigung der Druckkurve des linken Ventrikels (dv/dt). S. 516
 - c) Über Veränderungen der isometrischen Relaxationsgeschwindigkeit und -beschleunigung der Ventrikeldruckkurve des Herzens bei Druck- und Volumenbelastung sowie unter dem Einfluß von Noradrenalin und k-Strophanthin. Z.f.Kreislauffg. 57, S. 529 (1968)
- 18) Krebs, R.: Zur Beeinflussung des myocardialen Sauerstoffverbrauches durch positiv inotrop wirkende Substanzen. DMW 95, 2037 (1970)
- 19) Kühn, P. u. N. Brachfeld: Zur Wertigkeit des Tension-Time-Index und der maximalen linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit ($dp/dt \max$) in der Korrelation zum myokardialen Sauerstoffverbrauch. Z.f.Kreislauffg. 58, 244 (1969)
- 20) Lang, E.: Meßverfahren zur Bestimmung der zeitlichen Herzdynamik. Herz/Kreisl. 2, 80 (1970)
- 21) Lang, E. u. H. Brammer: Die zeitliche Herzdynamik unter dem Einfluß körperlicher Belastung bei Herzgesunden. Z.f.Kreislauffg. 58, 715 (1969)

- 22) Lang, E. u. B. Krauß: Die zeitliche Herzdynamik während körperlicher Belastung bei Patienten mit erworbenen und angeborenen Herzfehlern. Z.f.Kreislauffg. 59, 145 (1970)
- 23) Lang, E., W. Haas u. I. Heck: Zur klinischen Pharmakologie der β -Sympathikolyse. Eine vergleichende Prüfung von LB 46 und Propranolol. Med.Klin. 65, 2206 (1970)
- 24) Lewis, G. M. u. A. I. Brink: Beta Adrenergic Blockade Hemodynamics and Myocardial Energy Metabolism in Patients with Ischemic Heart Disease. J. of Cardiology 21, 846 (1968)
- 25) Ley, H., I. Ohlen u. W. v. Richthofen: Therapie tachycarder Herzrhythmusstörungen mit einem Beta-Sympathikolytikum (Visken). MMW 48, 2183 (1970)
- 26) Lydtin, H.: Behandlung mit β -Rezeptorenblockern. DMW 49, 2560 (1970)
- 27) Meesmann, W. in: Beta-Rezeptoren-Blockade (Hersgb. D. Haan, Kreislaubbücherei 23, Darmstadt 1967)
- 28) Sachs, L.: Statistische Auswertungsmethoden (Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1969)
- 29) Sandoz AG-Basel, Pharmakologisches Exposé (1967)
- 30) Schüren, K. P., I. Buschmann, V. Meyer u. R. Schröder: Der Einfluß inotroper Substanzen auf Herzdynamik und peripheren Kreislauf. Verh. d. Deutsch. Ges. f. Kreislauffg. 34, 206 (1968)

- 31) Simon, H., G.Fricke u. H.Esser: Herzdynamische Zeitmaße
und Kreislaufzeiten bei arterieller Hypertonie.
Klin.Wschr. 49, 193 (1971)
- 32) Sonnenblick, E.H., J.Ross u.E.Braunwald: Oxygen Consumption
of the Heart. Newer Concepts of Its Multifactorial Determination.
J.of Cardiology 22, 328 (1968)
- 33) Teglbjaerg, K.S. u. M.S.Christensen: Review on the Interaction
of Catecholamines and Other Hormonal Stimulations.
Int.J.chin.Pharmacol. 4, 161 (1970)
- 34) Toker, Y. u. C.Fondermann: Die Beta-Sympathikolyse in der
Koronartherapie. Ein klinischer Doppelblindversuch mit Visken
(LB 46). Therapiewoche 48, 3150 (1970)
- 35) Wagner, J.: Beitrag zur Pharmakologie der β -Adrenolytika.
DMW 95, 2442 (1970)

Anhang

Einzelwerte der Herz- und Kreislaufdynamik unter dem
Einfluß von Propranolol und LB 46 bei 6 Patienten mit Angina
pectoris und Hypertonie. (Perorale Applikation).

Hoffmeister, H., weibl. 74 J.

Parameter		Vorher	Nachher
Frequenz/min F	Propranolol	48	54
	LB 46	53	60
Systolischer Blutdruck	Propranolol	170	140
	LB 46	140	130
Diastolischer Blutdruck	Propranolol	110	75
	LB 46	70	75
Diastole D	Propranolol	782	664
	LB46	669	542
Umformungszeit UZ	Propranolol	70	73
	LB 46	76	83
Druckanstiegszeit DAZ	Propranolol	27	46
	LB 46	36	33
Anspannungszeit A	Propranolol	97	119
	LB 46	112	116
Austreibungszeit S	Propranolol	360	334
	LB 46	349	348
Relatives S in %	Propranolol	113	107
	LB 46	111	116
Quotient S/A	Propranolol	3,7	2,8
	LB 46	3,1	3,0
Schlagvolumen V_s	Propranolol	109	58
	LB 46	95	104
Minutenvolumen V_m	Propranolol	5,2	3,1
	LB 46	5,0	6,2
Peripherer Gesamtwiderstand R^1	Propranolol	2070	2570
	LB 46	1600	1265
Druckanstiegs- geschwindigkeit	Propranolol	4070	1630
	LB 46	1950	2270
Kontraktions- geschwindigkeit	Propranolol	305	174
	LB 46	272	300

Tabelle 12

Einzelwerte der Herz- und Kreislaufdynamik unter dem
Einfluß von Propranolol und LB 46 bei 6 Patienten mit Angina
pectoris und Hypertonie. (Perorale Applikation).

Benecke, A. weibl. 72 J.

Parameter		Vorher	Nachher
Frequenz/min F	Propranolol	88	96
	LB 46	96	84
Systolischer Blutdruck	Propranolol	175	165
	LB 46	195	165
Diastolischer Blutdruck	Propranolol	75	85
	LB 46	100	85
Diastole D	Propranolol	280	236
	LB 46	229	281
Umformungszeit UZ	Propranolol	74	77
	LB 46	82	87
Druckanstiegszeit DAZ	Propranolol	21	25
	LB 46	26	36
Anspannungszeit A	Propranolol	95	102
	LB 46	108	123
Austreibungszeit S	Propranolol	308	284
	LB 46	290	311
Relatives S in %	Propranolol	118	114
	LB 46	116	117
Quotient S/A	Propranolol	3,2	2,8
	LB 46	2,7	2,5
Schlagvolumen V_s	Propranolol	151	113
	LB 46	115	112
Minutenvolumen V_m	Propranolol	13,3	10,85
	LB 46	11,0	9,4
Peripherer Gesamtwiderstand R^1	Propranolol	705	950
	LB 46	1040	1100
Druckanstiegs- geschwindigkeit	Propranolol	3600	3400
	LB 46	3840	2360
Kontraktions- geschwindigkeit	Propranolol	490	400
	LB 46	395	370

Tabelle 13

Einzelwerte der Herz- und Kreislaufdynamik unter dem
Einfluß von Propranolol und LB 46 bei 6 Patienten mit Angina
pectoris und Hypertonie. (Perorale Applikation).

Thiemann, Z. weibl. 66 J.

Parameter		Vorher	Nachher
Frequenz/min F	Propranolol	60	54
	LB 46	72	62
Systolischer Blutdruck	Propranolol	185	200
	LB 46	155	185
Diastolischer Blutdruck	Propranolol	85	85
	LB 46	80	85
Diastole D	Propranolol	536	629
	LB 46	396	518
Umformungszeit UZ	Propranolol	98	101
	LB 46	90	94
Druckanstiegszeit DAZ	Propranolol	22	23
	LB 46	23	25
Anspannungszeit A	Propranolol	120	124
	LB 46	113	119
Austreibungszeit S	Propranolol	356	366
	LB 46	320	335
Relatives S in %	Propranolol	118	118
	LB 46	113	118
Quotient S/A	Propranolol	2,97	2,95
	LB 46	2,83	2,83
Schlagvolumen V_s	Propranolol	132	124
	LB 46	125	168
Minutenvolumen V_m	Propranolol	7,9	6,7
	LB 46	9,0	10,2
Peripherer Gesamtwiderstand R^1	Propranolol	1238	1600
	LB 46	995	1010
Druckanstiegs- geschwindigkeit	Propranolol	3860	3700
	LB 46	3250	3400
Kontraktions- geschwindigkeit	Propranolol	370	370
	LB 46	390	495

Tabelle 14

Einzelwerte der Herz- und Kreislaufdynamik unter dem
Einfluß von Propranolol und LB 46 bei 6 Patienten mit Angina
pectoris und Hypertonie. (Perorale Applikation).

Tauschke, E. weibl. 68 J.

Parameter		Vorher	Nachher
Frequenz/min F	Propranolol	77	58
	LB 46	61	72
Systolischer Blutdruck	Propranolol	155	175
	LB 46	195	155
Diastolischer Blutdruck	Propranolol	90	90
	LB 46	105	90
Diastole D	Propranolol	378	593
	LB 46	552	409
Umformungszeit UZ	Propranolol	55	59
	LB 46	70	73
Druckanstiegszeit DAZ	Propranolol	51	64
	LB 46	20	19
Anspannungszeit A	Propranolol	106	123
	LB 46	90	92
Austreibungszeit S	Propranolol	295	315
	LB 46	340	330
Relatives S in %	Propranolol	107	104
	LB 46	113	116
Quotient S/A	Propranolol	2,8	2,5
	LB 46	3,8	3,6
Schlagvolumen V_s	Propranolol	82	73
	LB 46	106	95
Minutenvolumen V_m	Propranolol	6,3	4,2
	LB 46	6,5	6,8
Peripherer Gesamtwiderstand R^1	Propranolol	1500	2420
	LB 46	1770	1390
Druckanstiegs- geschwindigkeit	Propranolol	1760	1400
	LB 46	5200	4700
Kontraktionsge- schwindigkeit	Propranolol	277	231
	LB 46	310	287

Tabelle 15

Einzelwerte der Herz- und Kreislaufdynamik unter dem
Einfluß von Propranolol und LB 46 bei 6 Patienten mit Angina
pectoris und Hypertonie. (Perorale Applikation).

Schneider, E. männl. 79 J.

Parameter		Vorher	Nachher
Frequenz/min F	Propranolol	54	47
	LB 46	55	55
Systolischer Blutdruck	Propranolol	185	210
	LB 46	150	185
Diastolischer Blutdruck	Propranolol	90	95
	LB 46	80	85
Diastole D	Propranolol	686	816
	LB 46	690	739
Umformungszeit UZ	Propranolol	78	85
	LB 46	83	80
Druckanstiegszeit DAZ	Propranolol	31	32
	LB 46	28	38
Anspannungszeit A	Propranolol	109	117
	LB 46	111	118
Austreibungszeit S	Propranolol	320	336
	LB 46	283	321
Relatives S in %	Propranolol	103	105
	LB 46	92	107
Quotient S/A	Propranolol	2,94	2,81
	LB 46	2,54	2,81
Schlagvolumen V_s	Propranolol	108	116
	LB 46	81	128
Minutenvolumen V_m	Propranolol	5,9	5,4
	LB 46	4,5	7,0
Peripherer Gesamtwiderstand R'	Propranolol	1780	2150
	LB 46	1980	1460
Druckanstiegs- geschwindigkeit	Propranolol	2900	2970
	LB 46	2850	2250
Kontraktions- geschwindigkeit	Propranolol	336	344
	LB 46	286	385

Tabelle 16

Einzelwerte der Herz- und Kreislaufdynamik unter dem
Einfluß von Propranolol und LB 46 bei 6 Patienten mit Angina
pectoris und Hypertonie. (Perorale Applikation).

Himmelsbach, Th. weibl. 83 J.

Parameter		Vorher	Nachher
Frequenz/min F	Propranolol	72	54
	LB 46	68	63
Systolischer Blutdruck	Propranolol	155	175
	LB 46	185	160
Diastolischer Blutdruck	Propranolol	70	70
	LB 46	90	75
Diastole D	Propranolol	438	648
	LB 46	462	510
Umformungszeit UZ	Propranolol	81	94
	LB 46	83	90
Druckanstiegszeit DAZ	Propranolol	34	37
	LB 46	37	37
Anspannungszeit A	Propranolol	115	131
	LB 46	120	127
Austreibungszeit S	Propranolol	275	327
	LB 46	300	316
Relatives S in %	Propranolol	98	105
	LB 46	103,5	106,4
Quotient S/A †	Propranolol	2,4	2,5
	LB 46	2,5	2,5
Schlagvolumen V _s	Propranolol	112	100
	LB 46	87,5	82
Minutenvolumen V _m	Propranolol	8,1	5,4
	LB 46	6,0	5,2
Peripherer Gesamtwiderstand R [‡]	Propranolol	970	1710
	LB 46	1745	1730
Druckanstiegs- geschwindigkeit	Propranolol	2058	1890
	LB 46	2400	2050
Kontraktions- geschwindigkeit	Propranolol	408	300
	LB 46	290	258

Tabelle 17

Tabelle 18 - 29:

Werte der Herz- und Kreislauf-Parameter für jede Person einzeln
zusammengestellt

Die Zeiteinteilung der einzelnen Zahlensäulen entspricht der Einteilung
der Tabelle 30 - 44!

A	140	105	96	102	112	132	139
DAZ	46	39	18	23	28	42	43
UZ	92	76	78	79	84	90	96
S	300	252	237	198	248	283	281
D	626	369	387	263	431	466	495
Fr.	56	83	83	106	76	68	65
V _S	62	121	148	122	91,5	112	84
V _m	3,5	10,0	12,2	12,9	6,95	7,65	6,0
P _m	95	86	92	92	104	99	97
R'	2160	680	600	571	1500	1040	1290
RR _S	115	120	135	135	135	130	120
RR _d	80	60	60	60	80	75	80
pd/DAZ	1665	1540	3330	2610	2850	1780	1860
V _S /S	206	479	625	615	370	397	300
S _y rel.	97,7	94	88	86	89,2	97,6	95,3

Tabelle 18

A	126	95	95	82	110	112	122	113
DAZ	42	24	25	20	42	41	47	40
UZ	84	71	70	62	68	71	75	73
S	278	263	208	227	280	291	282	285
D	449	466	311	265	425	517	504	484
Fr.	70	73	98	104	73	65	66	68
V _S	75	144	114,5	184	125	136	131	116
V _m	5,25	10,5	11,3	19	9,15	8,9	8,7	7,9
P _m	106	99	115	110	105	100	105	106
R ⁻	1610	750	815	465	1145	900	965	1080
RR _S	130	150	175	175	145	140	145	140
RR _d	85	60	70	60	75	70	75	80
pd/DAZ	2650	2450	2800	3000	1780	1710	1590	2000
V _{S/S}	270	550	555	810	446	466	465	406
S _{rel.}	97	93	84	95	99	100	96	98

Tabelle 19

Baumgärtner, W. Orciprenalin - LB 46

A	127	109	94	99	129	137	137	140
DAZ	63	41	34	37	47	55	53	63
UZ	64	68	60	62	82	82	84	77
S	251	244	237	222	258	262	263	270
D	468	470	380	364	467	511	494	567
Fr.	71	73	84	88	70	66	67	61
V _S	84	113	147	155	100	93,5	68	56
V _m	6	8,3	12,4	13,6	7	6,5	4,5	3,5
P _m	89	84	80	94	99	99	97	90
R [~]	1290	810	515	552	1130	1220	1720	2050
RR _S	115	115	120	140	120	120	120	120
RR _d	70	60	50	60	75	75	80	85
pd/DAZ	1111	1460	1470	1620	1590	1360	1550	1350
V _S /S	334	464	620	700	388	375	259	207
S _{rel}	88	86	89	85	90	89,5	89,5	90

Tabelle 20

Kießling, Edda Orciprenalin – LB 46

A	126	96	99	89	115	120	125	128
DAZ	41	17	41	28	40	43	49	49
UZ	85	79	58	61	75	77	76	79
S	220	208	177	186	253	250	245	250
D	261	266	228	220	294	325	336	316
Fr.	99	105	115	121	90	86	85	86
V _S	66,5	72,5	63	61,5	78,5	75,5	63,5	75
V _m	6,6	7,6	7,25	7,4	7	6,5	5,4	6,5
P _m	126	114	114	114	106	109	112	113
R ⁺	1525	1200	1260	1230	1200	1320	1660	1380
RR _S	160	160	160	160	140	140	140	145
RR _d	100	80	80	80	80	85	90	85
pd/DAZ	2440	4700	1950	2850	2000	1970	1840	1740
V _S /S	302	350	355	330	310	300	258	300
S _{rel}	83	89	80	76	98	95	95	95

Tabelle 21

A	147	112	99	107	132	130	131	130
DAZ	78	49	41	49	73	69	69	68
UZ	69	63	58	58	59	61	62	62
S	250	231	223	214	244	242	239	245
D	537	380	354	367	532	490	439	468
Fr.	64	83	89	87	66	69	74	71
V _S	60	94,5	107	86	61	67	68	78
V _m	3,85	7,85	9,5	7,5	4,0	4,6	5,0	5,5
P _m	100	86	90	91	92	92	92	94
R [~]	2070	870	750	970	1840	1600	1460	1360
RR _S	120	120	130	125	115	115	115	120
RR _d	85	60	60	65	75	75	75	75
pd/DAZ	1090	1220	1460	1320	1030	1090	1090	1100
V _S /S	240	408	480	400	250	277	286	318
S _{rel}	85	86	86	82	83	84	82	86

Tabelle 22

A	115	98	96	122	127	133	133
DAZ	46	37	37	63	65	55	53
UZ	69	61	59	59	62	78	80
S	214	158	157	232	236	237	240
D	316	200	203	408	427	426	491
Fr.	93	132	132	78	76	75	69
V_S	43	55	46	51	49	61	56
V_m	4,0	7,25	6,2	4,0	3,7	4,6	3,9
P_m	115	123	124	117	105	102	102
R^*	2300	1360	1600	2340	2270	1780	2090
RR_S	135	160	155	140	125	125	125
RR_d	100	95	100	100	90	85	85
pd/DAZ	2170	2560	2700	1590	1390	1550	1600
V_S/S	200	349	295	221	206	257	233
S_{rel}	88	81	81	82	85	85	83

Tabelle 23

A	120	98	98	102	118	130
DAZ	46	46	47	49	54	64
UZ	74	52	51	53	64	66
S	258	232	222	265	275	274
D	518	400	378	491	561	656
Fr.	67	82	86	70	63	57
V _S	86	96	91	96	66	75
V _m	5,8	7,9	7,8	6,7	4,2	4,3
P _m	117	120	115	112	114	122
R [~]	1620	1210	1180	1340	2170	2270
RR _S	145	160	155	140	140	150
RR _d	95	90	85	90	95	100
pd/DAZ	2070	1950	1810	1850	1760	1560
V _S /S	333	410	410	362	240	274
S _{rel}	88	86	81	92	93	90

Tabelle 24

A	162	113	109	106	150	158	166	162
DAZ	83	54	44	52	79	82	92	96
UZ	79	59	65	54	71	76	74	66
S	251	221	198	181	252	258	246	254
D	677	443	377	326	675	758	718	751
Fr.	55	77	88	98	56	50	53	51
V _S	62	129	112	114	108	74	62	55
V _m	3,4	10,0	9,9	11,2	6	3,7	3,3	2,8
P _m	99	84	96	100	101	99	97	97
R [~]	2330	670	775	715	1680	2150	2350	2770
RR _S	125	130	150	160	135	125	120	120
RR _d	80	50	55	55	75	80	80	80
pd/DAZ	961	928	1250	1550	950	975	870	835
V _S /S	248	584	570	630	430	290	253	217
S _{rel}	81	80	76	73	82	82	79	81

Tabelle 25

A	151		105	99	148	147	158	152
DAZ	82		45	39	75	75	85	86
UZ	69		60	60	73	72	73	66
S	235		185	192	251	250	243	247
D	471	440	324	365	544	495	563	586
Fr.	70	78	98	91	71	74	62	61
V _S	53		110	119	60	45,5	37,5	61
V _m	3,7		11,0	10,9	4,2	3,4	2,3	3,8
P _m	107		101	95	104	100	103	104
R'	2300	-	735	700	2470	2350	3600	2200
RR _S	130		155	155	135	120	120	130
RR _d	90		60	50	80	85	90	85
pd/DAZ	1100		1330	1280	1650	1135	1060	985
V _S /S	230		595	620	237	182	154	248
S _{rel}	82		75	75	88	89	84	88

Tabelle 26

A	102	94	78	77	110	111	134	112
DAZ	31	27	17	18	49	48	66	36
UZ	71	67	61	59	71	73	68	76
S	212	189	163	168	239	237	249	237
D	243	230	170	163	281	323	287	321
Fr.	108	117	146	147	95	89	97	89
V_S	79	72	80	95	79	68	66	62
V_m	8,5	8,4	11,7	14	7,5	6	5,9	5,5
P_m	99	98	104	99	99	97	94	94
R^*	930	930	710	565	1050	1300	1280	1360
RR_S	130	135	150	150	130	125	120	120
RR_d	75	70	70	60	75	75	75	75
pd/DAZ	2420	2600	4100	330	1530	1560	1140	2070
V_S/S	371	381	490	560	331	288	265	260
S_{rel}	91	87	93	89	100	100	97	89

Tabelle 27

Holzmann, Marg. Orciprenalin - Propranolol

A	128	96	100	111	126	129	129	127
DAZ	42	23	25	26	39	40	42	47
UZ	86	73	75	85	87	89	87	90
S	259	188	194	189	263	280	280	284
D	327	205	228	202	280	323	353	360
Fr.	84	123	115	118	90	82	79	78
V _S	94	70	69	51	74	69	60	73
V _m	7,9	8,6	7,9	6,0	6,7	5,7	4,75	5,7
P _m	151	140	127	125	117	117	127	129
R [~]	1530	1300	1280	1670	1390	1640	2150	1820
RR _S	205	205	190	185	165	160	175	175
RR _d	110	90	80	80	80	85	90	95
pd/DAZ	2610	3900	3200	3070	2050	2150	2140	2000
V _S /S	362	376	353	271	281	246	216	258
S _{rel}	97	90	88	87	102	104	102	103

Tabelle 28

A	135	93	90	90	111	123	129	123
DAZ	65	35	34	36	41	50	50	41
UZ	70	58	56	54	70	83	79	82
S	231	206	183	180	232	245	240	237
D	359	283	251	237	333	391	376	355
Fr.	83	103	114	118	89	79	80	84
V _S	75	120	119	126	105	78	86	86
V _m	6,2	12,4	13,6	14,9	9,3	6,15	6,9	7,2
P _m	104	92	97	99	94	102	99	99
R ⁺	1340	590	570	535	810	1330	1150	1100
RR _S	130	135	145	150	125	125	125	125
RR _d	85	60	60	60	70	85	80	80
pd/DAZ	1310	1710	1760	1660	1700	1700	1600	1950
V _s /S	326	580	620	700	450	318	357	362
S _{rel}	83	86	82	80	88	90	88	89

Tabelle 29

Tabelle 30 - 44:

Werte eines Parameters für alle 12 Personen zusammengestellt

Parameter: Anspannungszeit (msec)

	Ruhe	7	14	21	28	35	42	49 Min.
					<u>LB 46</u>			
1 L, H. m Np	140	105	96	102	112	132	139	-
2 R, R. m Np	126	95	95	82	110	112	122	113
3 B, W. m Np	127	109	94	99	129	137	137	140
4 K, E. w P	126	96	99	89	115	120	125	128
5 M, L. w P	147	112	99	107	132	130	131	130
6 S, G. w P	115	98	96	-	122	127	133	133
					<u>Propranolol</u>			
7 S, B. m Np	120	98	98	-	102	118	130	-
8 M, J. m Np	162	113	109	106	150	158	166	162
9 Sch, G. m Np	151	-	105	99	148	147	158	152
10 S, A. w P	102	94	78	77	110	111	134	112
11 H, M. w P	128	96	100	111	126	129	129	127
12 P, F. w P	135	93	90	90	111	123	129	123

Tabelle 30

Parameter: Druckanstiegszeit (msec)

			Ruhe	7	14	21	28	35	42	49 Min.
							<u>LB 46</u>			
1	L,H.	m Np	48	39	18	23	28	42	43	-
2	R,R.	m Np	42	24	25	20	42	41	47	40
3	B,W.	m Np	63	41	34	37	47	55	53	63
4	K,E.	w P	41	17	41	28	40	43	49	49
5	M,L.	w P	78	49	41	49	73	69	69	68
6	S,G.	w P	46	37	37	-	63	65	55	53
							<u>Propranolol</u>			
7	S,B.	m Np	46	46	47	-	49	54	64	-
8	M,J.	m Np	83	54	44	52	79	82	92	96
9	Sch,G.	m Np	82	-	45	39	75	75	85	86
10	S,A.	w P	31	27	17	18	49	48	66	36
11	H,M.	w P	42	23	25	26	39	40	42	47
12	P,F.	w P	65	35	34	36	41	50	50	41

Tabelle 31

Parameter: Umformungszeit (msec)

		Ruhe	7	14	21	28	35	42	49 Min.
						<u>LB 46</u>			
1	L, H. m Np	92	76	78	79	84	90	96	-
2	R, R. m Np	84	71	70	62	68	71	75	73
3	B, W. m Np	64	68	60	62	82	82	84	77
4	K, E. w P	85	79	58	61	75	77	76	79
5	M, L. w P	69	63	58	58	59	61	62	62
6	S, G. w P	69	61	59	-	59	62	78	80
						<u>Propranolol</u>			
7	S, B. m Np	74	52	51	-	53	64	66	-
8	M, J. m Np	79	59	65	54	71	76	74	66
9	Sch, G m Np	69	-	60	60	73	72	73	66
10	S, A. w P	71	67	61	59	71	73	68	76
11	H, M. w P	86	73	75	85	87	89	87	90
12	P, F. w P	70	58	56	54	70	83	79	82

Tabelle 32

Parameter: Austreibungszeit (msec)

			Ruhe	7	14	21	28	35	42	49 Min.
							<u>LB 46</u>			
1	L, H.	m Np	300	252	237	198	248	283	281	-
2	R, R.	m Np	278	263	208	227	280	291	282	285
3	B, W.	m Np	251	244	237	222	258	262	263	270
4	K, E.	w P	220	208	177	186	153	250	245	250
5	M, L.	w P	250	231	223	214	244	242	239	245
6	S, G.	w P	214	158	157	-	232	236	237	240
							<u>Propranolol</u>			
7	S, B.	m Np	258	232	222	-	265	275	274	-
8	M, J.	m Np	251	221	198	181	252	258	246	254
9	Sch, G.	m Np	235	-	185	192	251	250	243	247
10	S, A.	w P	212	189	163	168	239	237	249	237
11	H, M.	w P	259	188	194	189	263	280	280	284
12	P, F.	w P	231	206	183	180	232	245	240	237

Tabelle 33

Parameter: Diastolendauer (msec)

			Ruhe	7	14	21	28	35	42	49 Min.
							<u>LB 46</u>			
1	L, H.	m Np	626	369	387	263	431	466	495	-
2	R, R.	m Np	449	466	311	265	425	517	504	484
3	B, W.	m Np	468	470	380	364	467	511	494	567
4	K, E.	w P	261	266	228	220	294	325	336	316
5	M, L.	w P	537	380	354	367	532	490	439	468
6	S, G.	w P	316	200	203	-	408	427	426	491
							<u>Propranolol</u>			
7	S, B.	m Np	518	400	378	-	491	561	656	-
8	M, J.	m Np	677	443	377	326	675	758	718	751
9	Sch, G.	m Np	471	440	324	365	544	495	563	586
10	S, A.	w P	243	230	170	163	281	323	287	321
11	H, M.	w P	327	205	228	202	280	323	333	360
12	P, F.	w P	359	283	251	237	333	391	376	355

Tabelle 34

Parameter: Herzfrequenz (min⁻¹)

			Ruhe	7	14	21	28	35	42	49 Min.
							<u>LB 46</u>			
1	L, H.	m Np	56	83	83	106	76	68	65	-
2	R, R.	m Np	70	73	98	104	73	65	66	68
3	B, W.	m Np	71	73	84	88	70	66	67	61
4	K, E.	w P	99	105	115	121	90	86	85	86
5	M, L.	w P	64	83	89	87	66	69	74	71
6	S, G.	w P	93	132	132	-	78	76	75	69
							<u>Propranolol</u>			
7	S, B.	m Np	67	82	86	-	70	63	57	-
8	M, J.	m Np	55	77	88	98	56	50	53	51
9	Sch, G.	m Np	70	78	98	91	71	74	62	61
10	S, A.	w P	108	117	146	147	95	89	97	89
11	H, M.	w P	84	123	115	118	90	82	79	78
12	P, F.	w P	83	103	119	118	89	79	80	84

Tabelle 35

Parameter: Schlagvolumen (ml)

			Ruhe	7	14	21	28	35	42	49 Min.
							<u>LB 46</u>			
1	L, H.	m Np	62	121	148	122	91,5	112	84	-
2	R, R.	m Np	75	144	114,5	184	125	136	131	116
3	B, W.	m Np	84	113	147	155	100	98,5	68	56
4	K, E.	w P	66,5	72,5	63	61,5	78,5	75,5	63,5	75
5	M, L.	w P	60	94,5	107	86	61	67	68	78
6	S, G.	w P	43	55	46	-	51	49	61	56
							<u>Propranolol</u>			
7	S, B.	m Np	86	96	91	-	96	66	75	-
8	M, J.	m Np	62	129	112	114	108	74	62	55
9	Sch, G.	m Np	53	-	110	119	60	45,5	37,5	61
10	S, A.	w P	79	72	80	95	79	68	66	62
11	H, M.	w P	94	70	69	51	74	69	60	73
12	P, F.	w P	75	120	119	126	105	78	86	86

Tabelle 36

Parameter: Herzzeitvolumen (l/min)

			Ruhe	7	14	21	28	35	42	48 Min.
							<u>LB 46</u>			
1	L, H.	m Np	3,5	10,0	12,2	12,9	6,95	7,65	6,0	-
2	R, R.	m Np	5,25	10,5	11,3	19	9,15	8,9	8,7	7,9
3	B, W.	m Np	6,0	8,3	12,4	13,6	7,0	6,5	4,5	3,5
4	K, E.	w P	6,6	7,6	7,25	7,4	7,0	6,5	5,4	6,5
5	M, L.	w P	3,85	7,85	9,5	7,5	4,0	4,6	5,0	5,5
6	S, G.	w P	4,0	7,25	6,2	-	4,0	3,7	4,6	3,6
							<u>Propranolol</u>			
7	S, B.	m Np	5,8	7,9	7,8	-	6,7	4,2	4,3	-
8	M, J.	m Np	3,4	10,0	9,9	11,2	6,0	3,7	3,3	2,8
9	Sch, G.	m Np	3,7	-	11,0	10,9	4,2	3,4	2,3	3,8
10	S, A.	w P	8,5	8,4	11,7	14,0	7,5	6,0	5,9	5,5
11	H, M.	w P	7,9	8,6	7,9	6,0	6,7	5,7	4,75	5,7
12	P, F.	w P	6,2	12,4	13,6	14,9	9,3	6,15	6,9	7,2

Tabelle 37

Parameter: Arterieller Mitteldruck (mmHg)

			Ruhe	7	14	21		28	35	42	49 Min.
							<u>LB 46</u>				
1	L, H.	m Np	95	86	92	92	104	99	97	-	
2	R, R.	m Np	106	99	115	110	105	100	105	106	
3	B, W.	m Np	89	84	80	94	99	99	97	90	
4	K, E.	w P	126	114	114	114	106	109	112	113	
5	M, L.	w P	100	86	90	91	92	92	92	94	
6	S, G.	w P	115	123	124	-	117	105	102	102	
							<u>Propranolol</u>				
7	S, B.	m Np	117	120	115	-	112	114	122	-	
8	M, J.	m Np	99	84	96	100	101	99	97	97	
9	Sch, G.	m Np	107	-	101	95	104	100	103	104	
10	S, A.	w P	99	98	104	99	99	97	94	94	
11	H, M.	w P	151	140	127	125	117	117	127	129	
12	P, F.	w P	104	92	97	99	94	102	99	99	

Tabelle 38

Parameter: Peripherer Widerstand (Dynes cm^{-5})

			Ruhe	7	14	21	28	35	42	49 Min.
							<u>LB 46</u>			
1	L, H.	m Np	2160	680	600	571	1500	1040	1290	-
2	R, R.	m Np	1610	750	815	465	1145	900	965	1080
3	B, W.	m Np	1290	810	515	552	1130	1220	1720	2050
4	K, E.	w P	1525	1200	1260	1230	1200	1320	1660	1380
5	M, L.	w P	2070	870	750	970	1840	1600	1460	1360
6	S, G.	w P	2300	1360	1600	-	2340	2270	1780	2090
							<u>Propranolol</u>			
7	S, B.	m Np	1620	1210	1180	-	1340	2170	2270	-
8	M, J.	m Np	2330	670	775	715	1680	2150	2350	2770
9	Sch, G.	m Np	2300	-	735	700	2470	2350	3610	2200
10	S, A.	w P	930	930	710	565	1050	1300	1280	1360
11	H, M.	w P	1530	1300	1280	1670	1390	1640	2150	1820
12	P, F.	w P	1340	590	570	535	810	1330	1150	1100

Tabelle 39

Parameter: Systolischer Blutdruck (mmHg)

		Ruhe	7	14	21	28	35	42	49 Min.
						<u>LB 46</u>			
1	L, H. m Np ,	115	120	135	135	135	130	120	-
2	R, R. m Np	130	150	175	175	145	140	145	140
3	B, W. m Np	115	115	120	140	120	120	120	120
4	K, E. w P	160	160	160	160	140	140	140	145
5	M, L. w P	120	120	130	125	115	115	115	120
6	S, G. w P	135	160	155	-	140	125	125	125
						<u>Propranolol</u>			
7	S, B. m Np	145	160	155	-	140	140	150	-
8	M, J. m Np	125	130	150	160	135	125	120	120
9	Sch, G. m Np	130	-	155	155	135	120	120	130
10	S, A. w P	130	135	150	150	130	125	120	120
11	H, M. w P	205	205	190	185	165	160	175	175
12	P, F. w P	130	135	145	150	125	125	125	125

Tabelle 40

Parameter: Diastolischer Blutdruck (mmHg)

			Ruhe	7	14	21	28	35	42	49 Min.
							<u>LB 46</u>			
1	L,H.	m Np	80	60	60	60	80	75	80	-
2	R,R.	m Np	85	60	70	60	75	70	75	80
3	B,W.	m Np	70	60	50	60	75	75	80	85
4	K,E.	w P	100	80	80	80	80	85	90	85
5	M,L.	w P	85	60	60	65	75	75	75	75
6	S,G.	w P	100	95	100	-	100	90	85	85
							<u>Propranolol</u>			
7	S,B.	m Np	95	90	85	-	90	95	100	-
8	M,J.	m Np	80	50	55	55	75	80	80	80
9	Sch,G.	m Np	90	-	60	50	80	85	90	85
10	S,A.	w P	75	70	70	60	75	75	75	75
11	H,M.	w P	110	90	80	80	80	85	90	95
12	P,F.	w P	85	60	60	60	70	85	80	80

Tabelle 41

Parameter: Druckerhöhungsgeschwindigkeit (mmHg/sec)

		Ruhe	7	14	21	28	35	42	49 Min.
						<u>LB 46</u>			
1	L, H. m Np	1665	1540	3330	2610	2850	1780	1860	-
2	R, R. m Np	2650	2450	2800	3000	1780	1710	1590	2000
3	B, W. m Np	1111	1460	1470	1620	1590	1360	1550	1350
4	K, E. w P	2440	4700	1950	2850	2000	1970	1840	1740
5	M, L. w P	1090	1220	1460	1320	1030	1090	1090	1100
6	S, G. w P	2170	2560	2700	-	1590	1390	1550	1600
						<u>Propranolol</u>			
7	S, B. m Np	2070	1950	1810	-	1850	1760	1560	-
8	M, J. m Np	961	928	1250	1550	950	975	870	835
9	Sch, G. m Np	1100	-	1330	1280	1650	1135	1060	985
10	S, A. w P	2420	2600	4100	3330	1530	1560	1140	2070
11	H, M. w P	2610	3900	3200	3070	2050	2150	2140	2000
12	P, F. w P	1310	1710	1760	1660	1700	1700	1600	1950

Tabelle 42

Parameter: Kontraktionsgeschwindigkeit (ml/sec)

			Ruhe	7	14	21	28	35	42	49 Mio.
							<u>LB 46</u>			
1	L, H.	m Np	206	479	625	615	370	397	300	-
2	R, R.	m Np	270	550	555	810	446	466	465	406
3	B, W.	m Np	334	464	620	700	388	375	259	207
4	K, E.	w P	302	350	355	330	310	300	258	300
5	M, L.	w P	240	408	480	400	250	277	286	318
6	S. G.	w P	200	349	295	-	221	206	257	233
							<u>Propranolol</u>			
7	S, B.	m Np	222	410	410	-	362	240	274	-
8	M, J.	m Np	248	584	570	630	430	290	253	217
9	Sch, G.	m Np	230	-	595	620	237	182	154	248
10	S, A.	w P	371	381	490	560	331	288	265	260
11	H, M.	w P	362	376	353	271	281	246	216	258
12	P, F.	w P	326	580	620	700	450	318	357	362

Tabelle 43

Parameter: Frequenzbezogene Austreibungszeit (in %)

		Ruhe	7	14	21	28	35	42	49 Min.
						<u>LB 46</u>			
1	L, H. m Np	97,7	94	88	86	89,2	97,6	95,3	-
2	R, R. m Np	97	93	84	95	99	100	96	98
3	B, W. m Np	88	86	89	85	90	89,5	89,5	90
4	K, E. w P	83	89	80	76	98	95	95	95
5	M, L. w P	85	86	86	82	83	84	82	86
6	S, G. w P	88	81	81	-	82	85	85	83
						<u>Propranolol</u>			
7	S, B. m Np	88,5	86	81	-	92	93	90	-
8	M, J. m Np	81	80	76	73	82	82	79	81
9	Sch, G. m Np	82	-	75	75	88	89	84	88
10	S, A. w P	91	87	93	89	100	100	97	89
11	H, M. w P	97	90	88	87	102	104	102	103
12	P, F. w P	83	86	82	80	88	90	88	89

Tabelle 44

Lebenslauf

Am 11.2.1945 wurde ich, Wolfgang Holtmann, in Lauf a.d.Pegnitz als einziges Kind meiner Eltern Ingenieur Herbert Holtmann und Ingenieur Marianne Holtmann, geb. Heinlein, geboren.

Im September 1947 verstarb mein Vater in russischer Kriegsgefangenschaft.

Ich besuchte vom September 1951 bis Juli 1956 die Volksschule in Lauf und anschließend neun Jahre die Martin-Behaim-Oberrealschule in Nürnberg. An dieser legte ich die Reifeprüfung im Juni 1965 erfolgreich ab.

Im Kreiskrankenhaus Lauf absolvierte ich einen achtwöchigen Krankenpflegerdienst. Im WS 1965/66 studierte ich in Erlangen Theologie und Geschichte. Vom SS 1966 bis SS 1971 studierte ich Humanmedizin in Erlangen. Famuliert habe ich acht Wochen in Fürth (innere Medizin), drei Wochen in Erlangen (Urologie) und ein Monat in Nürnberg (Gynaekologie).

Das medizinische Staatsexamen wurde vom September 1971 bis Februar 1972 in Erlangen abgelegt.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990